Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin
(Kaiserin Auguste Victoria-Haus)
Komm. Direktor: Professor Dr. Leonore Ballowitz

Die Wirkung von intravenösen Albumingaben bei Neugeborenen mit Hyperbilirubinaemie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jürgen Fette
Potsdam

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547205_0079

Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin
(Kaiserin Auguste Victoria-Haus)
Komm. Direktor: Professor Dr. Leonore Ballowitz

Die Wirkung von intravenösen Albumingaben bei Neugeborenen mit Hyperbilirubinaemie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jürgen Fette

Potsdam

Referent: Priv.Doz. Dr.med. Jürgen N a t z s c h k a

Korreferent: Professor Dr.med. Leonore B a l l o w i t z

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 31. 12. 1971

Inhaltsverzeichnis:

Seite

A. Einleitung
mit Literaturübersicht und Fragestellung 3

B. Methodik 7

- Patientengut
- Versuchsprotokoll
- Untersuchungsmethoden

C. Ergebnisse 1o

1. Bilirubinkonzentrationen im Serum 1o
2. Haematokritwerte 27
3. Plasmavolumina je kg Körpergewicht 3o
4. Bilirubinmengen im Plasma je kg Körpergewicht 35
5. Gesamteiweiß- und Albuminkonzentrationen im Serum 4o
6. Albuminmengen im Plasma je kg Körpergewicht 46
7. Vergleich der Bilirubin- und Albuminkonzentrationen im Serum 48

D. Diskussion 51

- Wirksamkeit der Albumininjektion
- mögliche Nebenwirkungen
- Albumininjektion und Austauschtransfusion

E. Zusammenfassung 55

F. Literatur-Verzeichnis 58

A. Einleitung:

Seit den Untersuchungen von CLAIREAUX, COLE und LATHE im Jahre 1953 hat sich weitgehend die Erkenntnis durchgesetzt, daß der Kernikterus bei Früh- und Neugeborenen durch die toxische Wirkung des unkonjugierten Bilirubins zustande kommt. Man bevorzugt daher neuerdings den Ausdruck Bilirubinencephalopathie anstelle von Kernikterus. Passiert Bilirubin die Blut-Hirn-Schranke, so kommt es zu bleibenden Schäden wie Intelligenzdefekten oder Athetosen, die Kinder können jedoch auch bereits in den ersten Lebenstagen sterben. Die dafür verantwortliche Hyperbilirubinaemie entsteht entweder durch verstärkte Haemolyse infolge Blutgruppenunverträglichkeit oder ist eine Folge der Funktionsunreife der kindlichen Leber.

ZUELZER und BROWN wiesen 1957 darauf hin, daß in der Leber des Neugeborenen ein Mangel an dem Ferment Glukuronyltransferase besteht. Dieses Ferment bewirkt eine Bindung des Bilirubins an Glukuronsäure, so daß es als "direktes Bilirubin" ausgeschieden werden kann. Liegt nun ein Mangel an Glukuronyltransferase vor, so fällt in großen Mengen "indirektes Bilirubin" an, das nicht an Glukuronsäure gekoppelt ist und biologische Membranen, z.B. die Blut-Hirn-Schranke, passieren kann.

Von BENNHOLD wurde 1932 die Vehikelfunktion des Albumins erkannt und festgestellt, daß Albumin unter anderem das Bilirubin im Plasma transportiert. Bei höheren Bilirubinkonzentrationen kann das α_1-Globulin an die Stelle des Serumalbumins treten und in sehr kleinem Umfang ebenfalls Bilirubin binden (ODELL 1959, MARTIN, R. SCHMID).

ODELL hat im Jahre 1959 die Bedeutung dieser Funktion des Albumins bei der Entstehung des Kernikterus erkannt und empfohlen, Albumin bei der Hyperbilirubinaemie des Früh- und Neugeborenen anzuwenden. Das an das Albumin gebundene

Bilirubin ist nicht in der Lage, durch die Blut-Hirn-Schranke zu treten, und kann daher keinen Kernikterus auslösen. Um die Bindung an das Albumin konkurrieren u.a. freie Fettsäuren, Farbstoffe, Steroidhormone und verschiedene Medikamente (z.B. Sulfonamide und Salicylate) als organische Anionen (ODELL 1959, JOHNSON et al. 1961, NOVAK et al. 1962, NATZSCHKA et al. 1968, SCHUTTA und JOHNSON 1969, MALAKA-ZAFIRIU und STRATES 1969). Kommt es zu einem Überangebot an den genannten Substanzen oder zu einer Hypalbuminaemie, so hängt es von verschiedenen Faktoren ab, welche der konkurrierenden Substanzen noch die Albuminbindung eingehen und welche nicht mehr oder nur teilweise an das Albumin gebunden werden können. Wichtig ist hierfür u.a. der pH-Wert des Blutes (ODELL 1966), aber auch die gleichzeitige Affinität dieser verschiedenen Substanzen zu anderen organischen Verbindungen des Körpers. Das Bilirubin hat auch eine starke Affinität zum Fettgewebe, wobei bis heute nicht genau feststeht, welcher Mechanismus für die Aufteilung des Bilirubins zwischen Albumin und Fettgewebe verantwortlich ist.

Zur Verhütung des Kernikterus wird bei Neugeborenen mit starker Hyperbilirubinaemie eine Austauschtransfusion durchgeführt, durch die Bilirubin aus dem Körper entfernt wird. Bei durch Blutgruppeninkompatibilität zwischen Mutter und Kind hervorgerufenem haemolytischen Ikterus werden durch die Austauschtransfusion außerdem die mütterlichen Antikörper entfernt und Erythrocyten zugeführt, die der Haemolyse nicht anheim fallen. Als Maß für die Indikation zur Austauschtransfusion ist die Höhe des Bilirubinspiegels im Serum gewählt worden, z.B. von POLÁČEK, obwohl man sich darüber im klaren ist, daß der Serumbilirubinspiegel allein nur einen groben Maßstab für die Kernikterusgefährdung eines Kindes darstellt. Der Bilirubinspiegel besagt nämlich nicht, wieviel Bilirubin dissoziiert ist, außerdem bleibt die Menge des in Depots (z.B. Fettgewebe) abgelagerten Bilirubins unbekannt.

Weiterhin wären für die Notwendigkeit einer Austauschtransfusion die Albuminkonzentration im Serum, die Zahl und Menge der um die Albuminbindung konkurrierenden Substanzen und der pH-Wert des Blutes maßgebend. Es wurde festgestellt, daß bei einer Acidose und einer Anoxie in Verbindung mit einer Hyperbilirubinaemie die Häufigkeit des Auftretens eines Kernikterus zunimmt (ACKERMANN et al., BROWN und ZUELZER, GARTNER et al., GOVAN und SCOTT, STERN und DENTON).

Die frühere Auffassung, daß für die Entstehung des Kernikterus beim Neugeborenen eine Unreife der Blut-Hirn-Schranke mitverantwortlich sei, läßt sich nicht beweisen. Es wird heute angenommen, daß diese Schranke für Bilirubin im Laufe des Lebens nicht reifer wird, sondern daß bei Erwachsenen ein Kernikterus fast nie beobachtet wird, weil in diesem Alter im Blut nur selten große Mengen "indirekten Bilirubins" auftreten. Ist dies dennoch der Fall (Crigler-Najjar-Syndrom, BLUMENSCHEIN et al.), so kann es auch beim Erwachsenen zum Kernikterus kommen.

In letzter Zeit sind Methoden für eine Bestimmung der Bindungskapazität des Albumins für Bilirubin ausgearbeitet worden, die für die Kernikterusgefährdung eines Neugeborenen einen besseren Maßstab darstellt als die Bilirubinkonzentration im Serum allein (PORTER und WATERS 1966, ODELL et al. 1969 und 197o).

In dieser Arbeit soll die Behandlung der nicht serologisch bedingten Hyperbilirubinaemie mit Humanalbumin besprochen werden. In der Literatur ist mehrfach über die Humanalbumin-Therapie berichtet worden, jedoch meist in Verbindung mit einer darauffolgenden Austauschtransfusion. So befürworteten u.a. ODELL, COHEN und GORDES im Jahre 1962 und COMLEY und WOOD 1968 die intravenöse Albumingabe vor oder während der Austauschtransfusion, da nach ihren Ergebnissen mehr Bilirubin aus dem Körper eliminiert wird als ohne Albuminzufuhr. Andere Autoren lehnen die Albumingabe bei der Austauschtransfusion ab, da sie keinen

günstigen Effekt feststellen konnten (u.a. BRAUN, PROENÇA und FLATZ 1965).

In der Praxis wird jedoch oft bei Bilirubinwerten in der Nähe des kritischen Spiegels Humanalbumin intravenös injiziert, damit eventuell bereits dissoziiertes Bilirubin gebunden wird (KOCH und RIND, THEILE). Dabei wird zwar nicht die Menge des Bilirubins vermindert, jedoch die Bindungskapazität des Albumins erhöht.

In der vorliegenden Arbeit wird über die Wirksamkeit der Injektion von 5 %igem und von 20 %igem Humanalbumin bei Neugeborenen mit einer Hyperbilirubinaemie im Vergleich zur Injektion von physiologischer Kochsalzlösung berichtet.

Es sollte u.a. die Frage beantwortet werden, ob es nach der Humanalbumininjektion zu einer Erhöhung der Bilirubinkonzentration im Plasma kommt, wann diese auftritt, und wie lange sie anhält. Außerdem sollte geklärt werden, ob nach der Albumingabe ein günstigeres Verhältnis zwischen Albumin und Bilirubin vorliegt, das eine Verminderung der Kernikterusgefährdung des Kindes zur Folge hätte. Die Bindungskapazität des Albumins konnte hier leider nicht bestimmt werden.

B. Methodik:

Für die Studie wurden nur Kinder herangezogen, bei denen eine Blutgruppenunverträglichkeit als Ursache der Hyperbilirubinaemie sowie ein hepatozellulärer oder ein Stauungs-Ikterus (direktes Bilirubin im Serum unter 1 mg%) ausgeschlossen worden waren. Das Körpergewicht der Kinder mußte zwischen 2600 und 3500 g und ihr Bilirubinspiegel im Serum zwischen 16 und 23 mg% liegen. Mit der Beschränkung auf eine bestimmte Gewichtsgruppe wurde beabsichtigt, auch für relativ kleine Gruppen gültige Aussagen zu treffen. Trotz der verhältnismäßig geringen Zahl der untersuchten Neugeborenen wurde versucht, nach zwei Gesichtspunkten eine Unterteilung vorzunehmen, und zwar nach dem Gewicht und nach dem Alter.
Die 31 Kinder, von denen 18 männlichen und 13 weiblichen Geschlechts waren, wurden in drei Gruppen zu je 10 bzw. 11 Neugeborenen unterteilt, wobei darauf zu achten war, daß in jeder Gruppe etwa eine gleiche Gewichts- und Alterszusammensetzung bestand.
In der ersten Gruppe, in der 10 Kinder vertreten waren, wurden jedem Kind 5 ml 20%iges salzarmes Humanalbumin pro Kilogramm Körpergewicht intravenös verabreicht, in der zweiten Gruppe - sie bestand aus 11 Neugeborenen - waren es 5 ml 5%iges salzarmes Humanalbumin pro Kilogramm Körpergewicht. In der dritten Gruppe schließlich erfolgte eine intravenöse Injektion von 5 ml 0,9%iger Kochsalzlösung pro Kilogramm Körpergewicht. Als Humanalbumin wurde das salzarme Humanalbumin der Behringwerke verwendet. Salzarmes Humanalbumin wird von einigen Autoren als wirksamer angesehen als salzhaltiges Albumin (KOCH und RIND).
Nachdem durch Bestimmung des direkten Bilirubinwertes im Serum ein hepatozellulärer Ikterus und durch serologische Untersuchungen eine Blutgruppeninkompatibilität als Ursache der Hyperbilirubinaemie ausgeschlossen worden waren, wurden

die Untersuchungen nach folgendem Zeitplan vorgenommen:

1. unmittelbar vor der Injektion von Humanalbumin oder physiologischer Kochsalzlösung,
2. 1o Minuten nach der Injektion,
3. 3o Minuten nach der Injektion,
4. 2 Stunden nach der Injektion und
5. 24 Stunden nach der Injektion.

Folgende Analysen wurden zu den oben angegebenen Zeiten durchgeführt:

1. Bilirubin-Konzentrationen im Serum,
2. Haematokrit,
3. Gesamteiweiß-Konzentrationen im Serum und
4. Elektrophorese (zur Bestimmung der verschiedenen Eiweißfraktionen, besonders des Albumins).

Bei der Bestimmung der Gesamtbilirubinkonzentration im Serum wurde von uns die Methode von SCHELLONG und WENDE (nach JENDRASSIK und GRÓF) angewandt, bei der die Diazo-Reaktion mit Coffein als Akzelerator benutzt wird. Die Methode wurde in der Form modifiziert, daß nur ein Zehntel der angegebenen Serum- und Reagenzienmengen verwendet werden mußte, d.h. 0,01 ml Serum. Dadurch erreichten wir, daß wegen der häufigen Blutentnahmen für jede einzelne Untersuchung nur wenig Blut benötigt wurde, obwohl die Fehlerbreite dabei etwas zunahm (Variationskoeffizient 1,o6). Der Haematokritwert wurde mit heparinisierten Kapillarröhrchen bestimmt, die nach der Füllung mit Blut an der einen Seite mit Knetmasse verschlossen wurden. Nach dem Zentrifugieren in einer Ecco-Zentrifuge (5 Minuten bei 1o ooo Umdrehungen pro Minute) ließ sich der Haematokritwert anhand einer Skala durch Vergleich mit der abgesetzten Erythrocytensäule im Röhrchen ablesen.

Die Gesamteiweißkonzentration im Serum wurde durch die Biuret-Methode ermittelt, die ebenfalls in der oben beschriebenen Form modifiziert wurde, so daß für eine Bestimmung nur

0,02 ml Serum gebraucht wurden. Diese Mikromethode hat ebenfalls eine leichte Erhöhung der Fehlerbreite zur Folge (Variationskoeffizient 0,92).

Die elektrophoretischen Untersuchungen zur Bestimmung der Eiweißfraktionen wurden mit einem Beckman-Modell nach der Mikrozonenelektrophorese-Methode durchgeführt.

Technik der Blutentnahmen: Wegen der notwendigen häufigen Blutentnahmen bei den Neugeborenen mußte auf die Verwendung von Venenblut verzichtet werden. Da für die obengenannten Bestimmungen Mikromethoden zur Verwendung kommen konnten, haben wir stattdessen Kapillarblut genommen, das durch Stich mit einer sterilen Impflanzette nach vorangegangener Desinfektion mit Alkohol aus der Ferse des Kindes gewonnen wurde. Dabei mußte darauf geachtet werden, daß das Blut ohne Druck floß. Durch zu starkes Drücken hätte man eventuell das Blut verdünnende Gewebsflüssigkeit herausgepreßt oder auch eine Haemolyse auslösen können.

Anhand der Haematokritwerte und der Körpergewichte haben wir versucht, das Plasmavolumen der Neugeborenen zu berechnen. Dabei wurde angenommen, daß das Blutvolumen eines Neugeborenen einem Zehntel seines Körpergewichts entspricht. Es war uns klar, daß es sich dabei um eine Schätzung handelte. Exakte Methoden, z.B. die Blutvolumenbestimmung mit Evans-Blue, sind so aufwendig und für Neugeborene so belastend, daß im Rahmen dieser Arbeit darauf verzichtet werden mußte. Eine genaue Messung des absoluten Plasmavolumens erschien auch nicht erforderlich, da es bei der Beurteilung der Albumineffekte vor allem auf relative Verschiebungen im Plasmavolumen ankam.

C. Ergebnisse:

1. Bilirubinkonzentrationen im Serum (Tab.1 bzw.Abb.1,5,6)

Nach der Injektion von 2o%igem Humanalbumin, von 5%igem Humanalbumin und von physiologischer Kochsalzlösung blieben die Gesamtbilirubinkonzentrationen nicht konstant. Zehn Minuten nach der Injektion von physiologischer Kochsalzlösung kam es zu einem Abfall des Bilirubins i. S. um ca. 0,9 mg%, nach der Injektion von 5%igem salzarmen Humanalbumin dagegen blieb der Bilirubinwert etwa unverändert, während er nach der Injektion von 2o%igem salzarmen Humanalbumin 1o min. post inj. um etwa 1,o mg% zunahm. 3o min. nach der intravenösen Injektion näherten sich die Bilirubinwerte in allen drei Gruppen wieder dem Ausgangswert vor der Injektion, lagen aber in der Gruppe mit 2o%igem Humanalbumin noch etwas darüber und in der Gruppe mit physiologischer Kochsalzlösung etwas darunter. Nach zwei Stunden beobachteten wir nur geringfügige Veränderungen gegenüber dem 3o-min.-Wert. Allein nach 2o%igem Albumin wurde ein etwas deutlicherer Bilirubinabfall registriert. Nach 24 Stunden kam es in allen drei Gruppen zu einem merklichen Abfall der Bilirubinkonzentration im Serum, der aber in der Gruppe mit 2o%igem Humanalbumin besonders ausgeprägt war, nämlich gegenüber dem Leerwert um 2,1 mg%.

Bei der Betrachtung jeder einzelnen Gruppe ergab sich nach der Injektion von 0,9%iger Kochsalzlösung folgendes:

Unterteilte man die Neugeborenen nach ihrem Gewicht am Untersuchungstag in zwei Gruppen von 26oo - 3ooo g und 3oo1 - 35oo g (Abb. 2a), so fiel auf, daß der Abfall der Bilirubinkonzentration 24 Stunden nach der Injektion in der Gruppe mit höherem Körpergewicht etwas stärker war als in der Gruppe der leichteren Kinder. Die Zwischenwerte nach 1o, 3o und 12o Minuten unterschieden sich nicht auffallend.

Bei einer Unterteilung nach dem Alter der Kinder (Abb. 2b) gab es keine deutlichen Unterschiede zwischen den Werten der Säuglinge, die die Injektion am 4. und 5. Lebenstag oder am 6. und 7. Lebenstag erhielten.

Bei der Betrachtung der Bilirubinkonzentrationen nach der Injektion von 5 ml 5%igem Humanalbumin pro Kilogramm Körpergewicht (Abb. 3a, 3b) zeigte sich, daß der Verlauf des Serumbilirubins in beiden Gewichtsgruppen sehr uneinheitlich war.

Die Unterteilung in zwei Altersgruppen (Abb. 3c, 3d) ließ dagegen andere Ergebnisse erkennen: Bei den Neugeborenen, bei denen die Injektion am 4. oder 5. Lebenstag erfolgte, war im Durchschnitt nach 24 Stunden eine Erhöhung der Bilirubinkonzentration i. S. eingetreten (um ca. 0,9 mg% gegenüber dem Ausgangswert), während die Kinder mit der Injektion am 6. bis 8. Lebenstag einen Rückgang der Gesamtbilirubinkonzentration im Serum um etwa 2,4 mg% erlebten. Alle Bilirubin-Zwischenwerte nach 1o, 3o und 12o Minuten wichen nicht deutlich vom Ausgangswert ab.

Bei der Auswertung der 24-Stunden-Werte der Bilirubinkonzentrationen nach intravenöser Injektion von 5 ml 2o%igem salzarmen Humanalbumin pro Kilogramm Körpergewicht (Abb. 4a - d) wurde deutlich, daß auch hier das Alter des Kindes für den Bilirubinabfall entscheidender zu sein scheint als das Gewicht. Bei den Kindern, bei denen die Injektion am 4. oder 5. Lebenstag erfolgte, war nach 24 Stunden ein Bilirubinabfall um ca. 1,5 mg% gegenüber dem Ausgangswert, bei den älteren Kindern (6. - 7. Lebenstag) um ca. 2,2 mg% zu verzeichnen.

Wurden die beiden Gewichtsgruppen (26oo - 3ooo g und 3oo1 - 35oo g) miteinander verglichen, so war der Unterschied geringer als bei der Unterteilung in Altersgruppen. So betrug der Bilirubinabfall nach 24 Stunden bei den leichteren Kindern ca. 2,2 mg% und war bei den schwereren mit 1,8 mg% nur unwesentlich kleiner.

Das Maximum aller Bilirubinwerte nach Injektion von 2o%igem Humanalbumin wurde in den meisten Fällen nach 1o Minuten erreicht, in wenigen Fällen erst 3o min. post inj. Da keine Zwischenwerte bestimmt wurden, nehmen wir an, daß die Bilirubinkonzentration im Serum ihren Gipfel ca. 1o bis 3o Minuten nach der Injektion erreicht, dabei dürfte er dem 1o-Minuten-Wert näher liegen.

Tab. 1

Bilirubinkonzentration im Serum (mg %)

1. nach der Injektion von 2o%igem Humanalbumin

Kind	vor d. Inj.	1o min.	3o min.	2 Std.	24 Std. p.i.
Pir.	2o,4	22,8	22,5	21,6	21,2
Geb.	22,8	22,4	21,1	2o,6	2o,2
Bey.	17,8	18,7	18,7	17,9	17,6
Bei.	17,4	18,o	18,1	18,4	16,o
Bar.	18,5	19,8	2o,1	18,3	15,2
Wit.	18,2	19,5	2o,4	2o,2	16,3
Wei.	22,o	23,o	22,9	22,7	18,o
Ric.	21,2	22,6	21,8	2o,8	17,8
Hau.	19,6	21,o	2o,4	19,5	16,7
Schr.	22,8	23,6	23,4	22,6	21,3

Bilirubinkonzentration im Serum (mg %)

2. nach der Injektion von 5%igem Humanalbumin

Kind	vor d. Inj.	1o min.	3o min.	2 Std.	24 Std. p.i.
Ryb.	19,5	19,7	19,8	2o,3	23,5
Ehl.	19,6	19,6	19,5	19,5	19,o
Tim.	2o,o	19,8	19,8	19,5	14,o
Pie.	19,2	19,4	19,6	2o,o	22,o
Kla.	19,7	19,5	19,8	19,8	19,7
Fel.	17,5	17,2	17,2	17,o	15,4
Pre.	2o,4	21,o	2o,5	2o,4	18,5
Mar.	19,5	19,4	19,3	19,4	19,6
Spi.	19,5	19,8	19,5	19,2	15,4
Cag.	18,6	18,8	18,5	18,5	15,5
Nit.	19,6	2o,o	19,7	19,8	19,9

3. nach der Injektion von physiolog. Kochsalzlösung

Kind	vor d. Inj.	1o min.	3o min.	2 Std.	24 Std. p.i.
Bia.	17,8	16,6	17,o	16,8	13,8
Rei.	18,7	17,9	18,5	18,4	16,o
Gol.	19,9	19,o	19,5	19,7	19,7
Roo.	17,2	16,5	17,4	17,6	17,6
Nie.	18,2	17,5	18,2	18,4	18,5
Thi.	18,5	17,5	18,o	18,2	17,2
Bra.	18,5	18,o	18,5	18,4	17,5
Ste.	19,2	18,4	18,9	19,1	19,o
Wil.	21,6	2o,4	2o,9	21,o	19,5
Rog.	22,4	21,5	21,9	21,8	2o,5

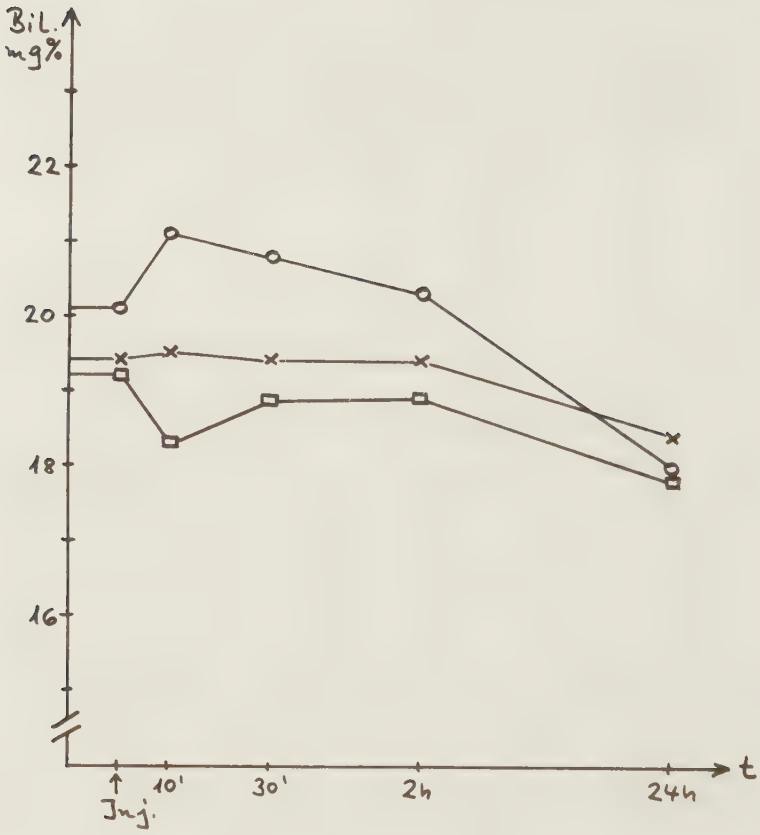

Abb.1: Bilirubinkonzentrationen im Serum nach Injektion von 20%igem (-o-) und 5%igem (x-x) Humanalbumin und physiologischer Kochsalzlösung (-□-). Zusammenfassung aller Werte.

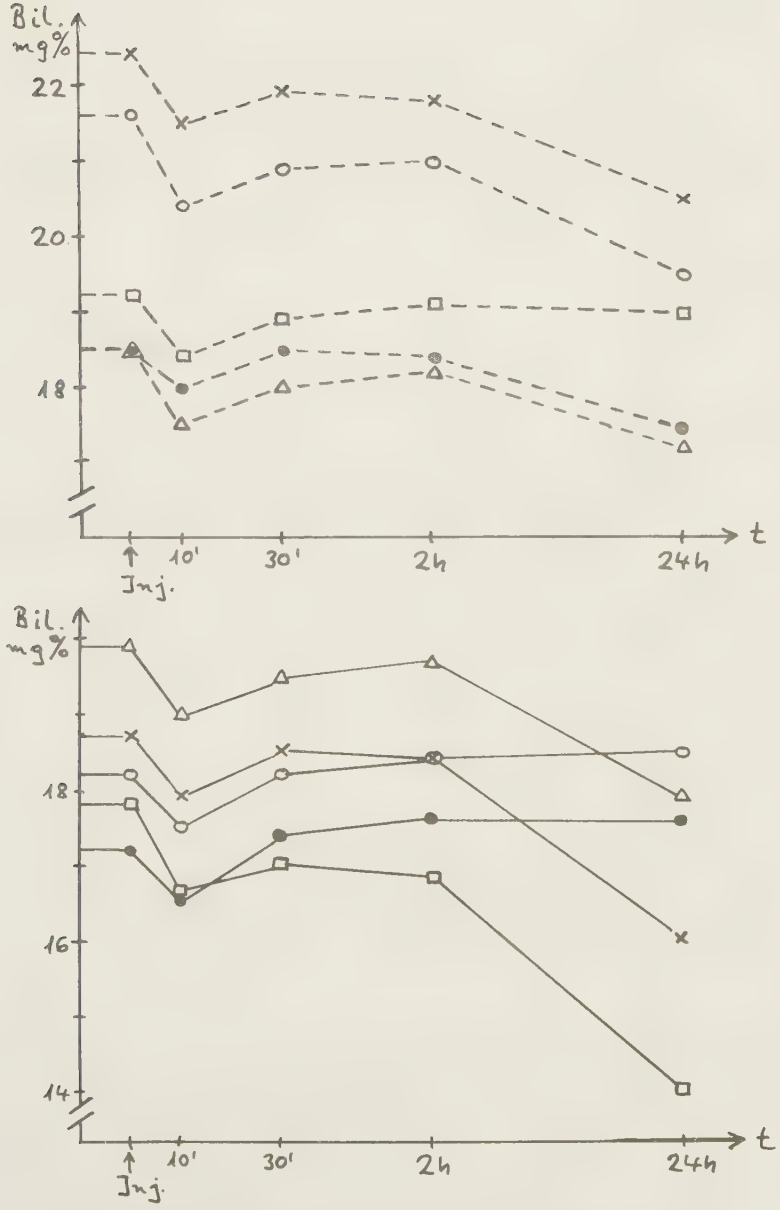

Abb. 2a: Bilirubinkonzentrationen im Serum nach Injektion von physiologischer Kochsalzlösung (Körpergewicht: oben 2600-3000 g, unten 3001-3500 g)

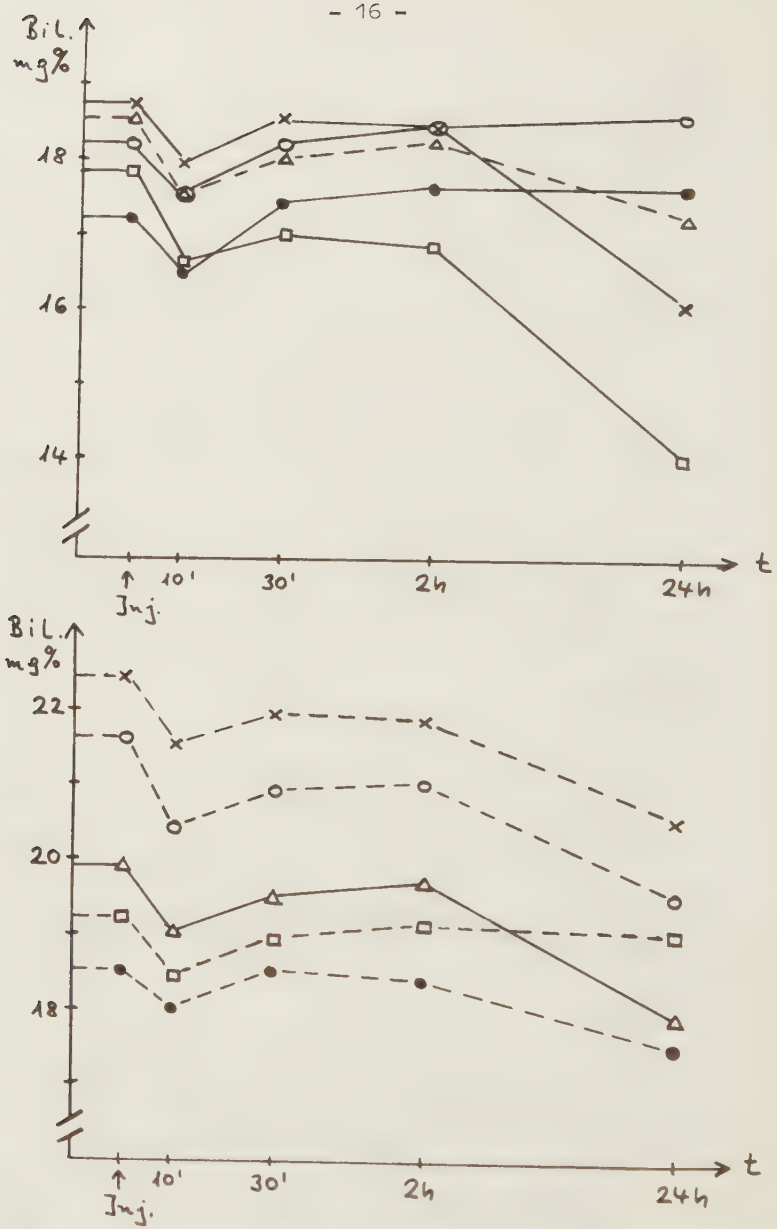

Abb. 2b: Bilirubinkonzentrationen im Serum nach Injektion von physiologischer Kochsalzlösung (oben: am 4. - 5. Lebenstag, unten: am 6. - 7. Lebenstag). Leichte Kinder sind gestrichelt dargestellt.

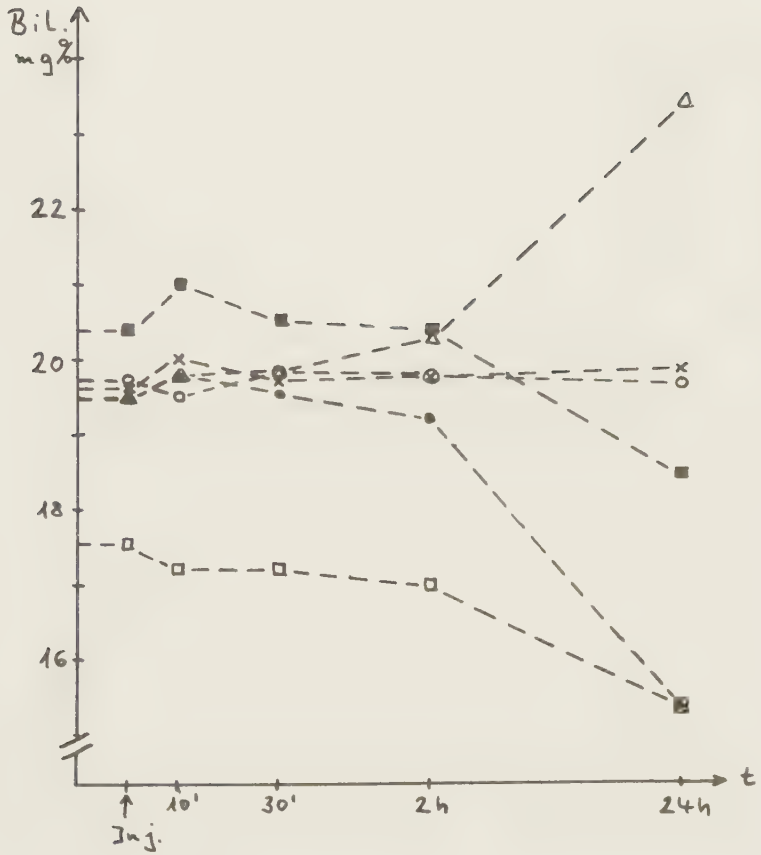

Abb. 3a: Bilirubinkonzentrationen im Serum nach Injektion von 5%igem Humanalbumin
(Körpergewicht 2600-2900 g)

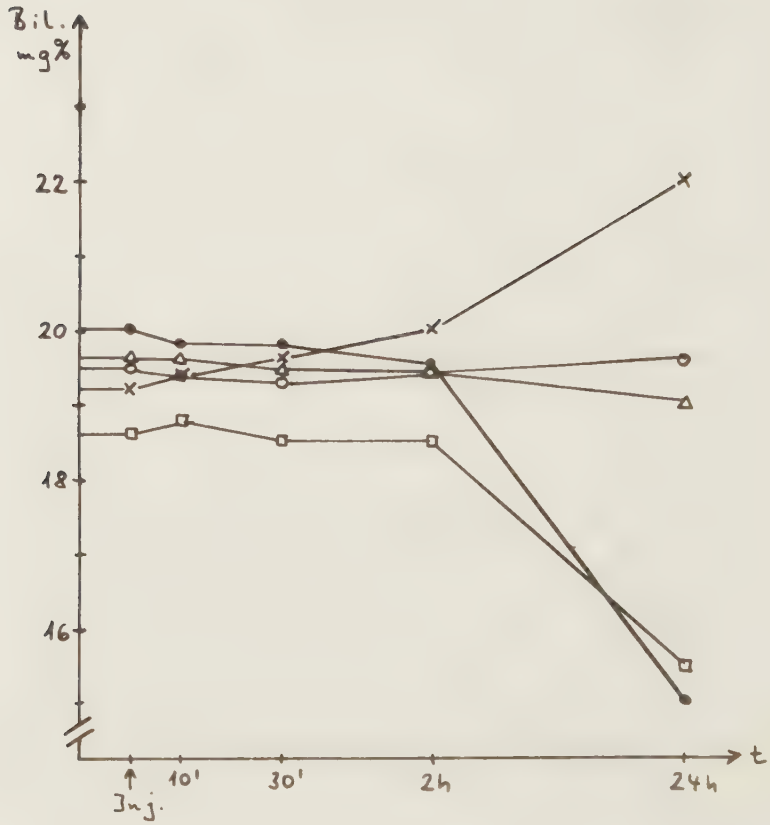

Abb. 3b: Bilirubinkonzentrationen im Serum nach Injektion von 5%igem Humanalbumin
(Körpergewicht 2901 - 3500 g)

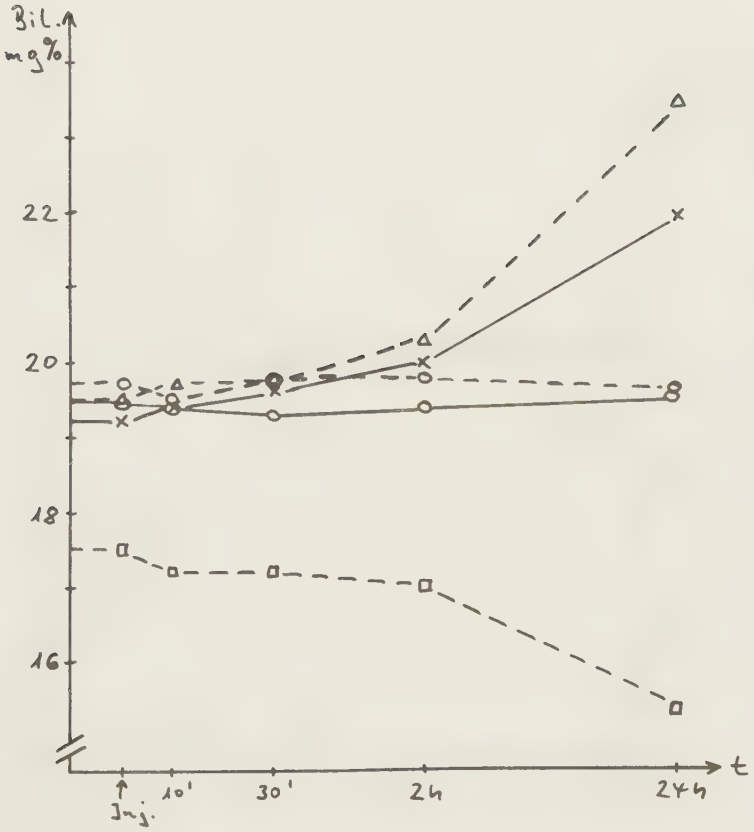

Abb. 3c: Bilirubinkonzentrationen im Serum nach Injektion von 5%igem Humanalbumin (am 4.-5. Lebenstag). Leichte Kinder gestrichelt

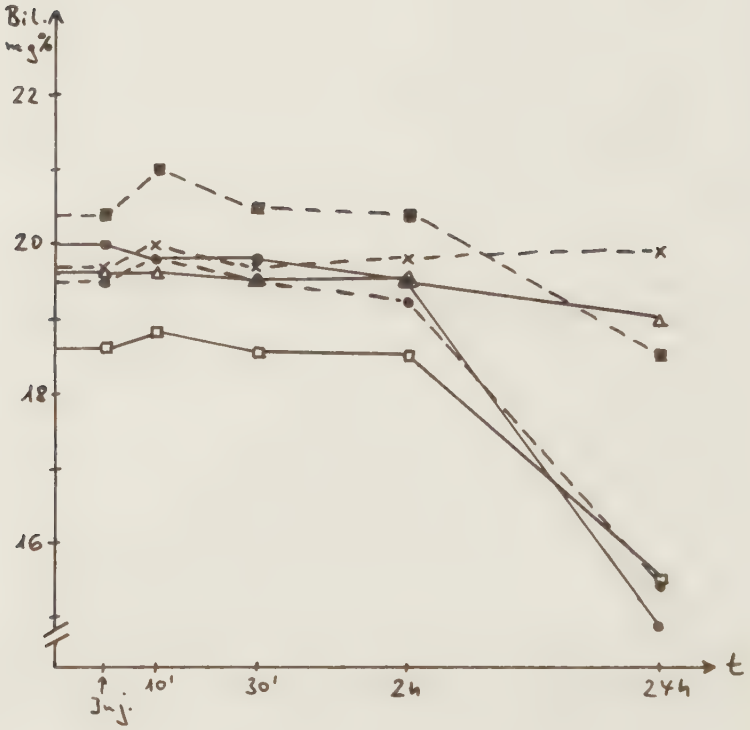

Abb. 3d: Bilirubinkonzentrationen im Serum nach Injektion von 5%igem Humanalbumin (am 6. - 8. Lebenstag). Leichte Kinder gestrichelt

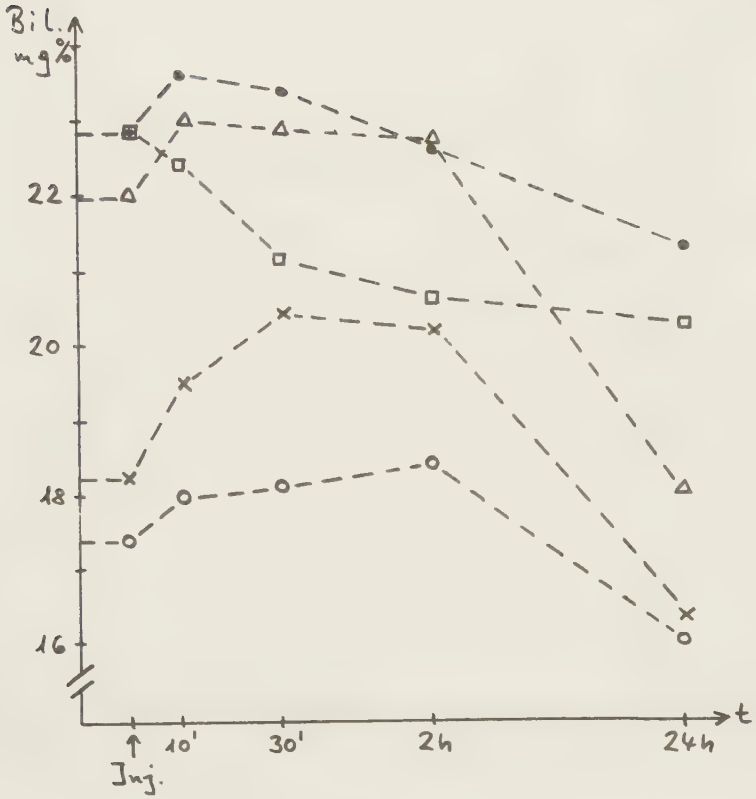

Abb. 4a: Bilirubinkonzentrationen im Serum nach Injektion von 2o%igem Humanalbumin
(Körpergewicht 26oo - 3ooo g)

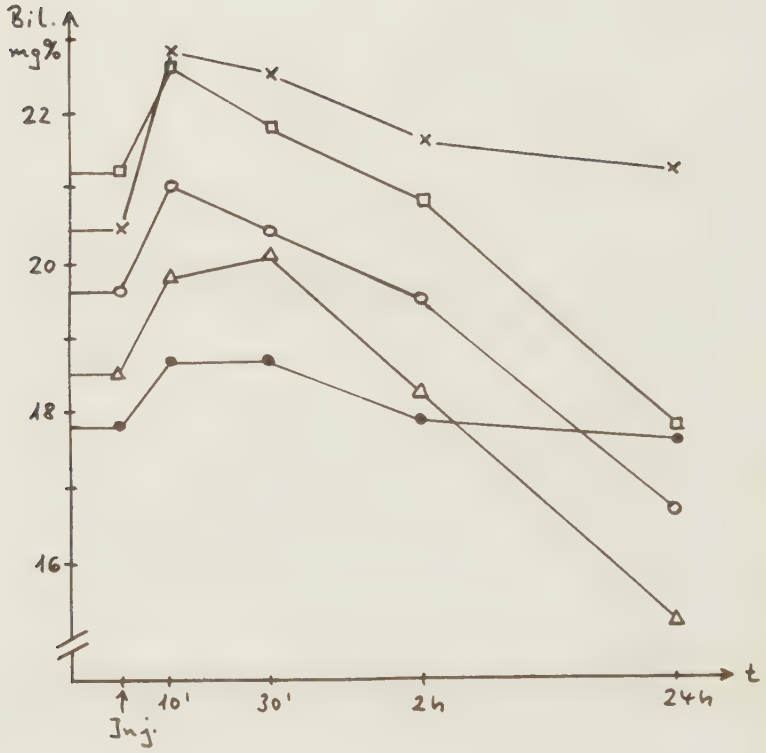

Abb. 4b: Bilirubinkonzentrationen im Serum nach Injektion von 2o%igem Humanalbumin
(Körpergewicht 3oo1 - 35oo g)

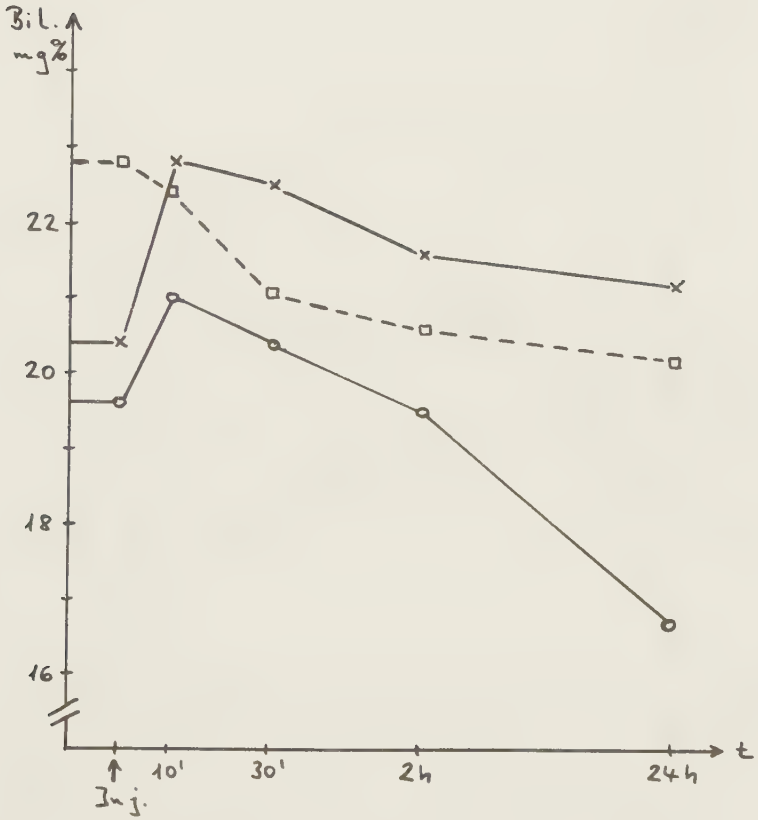

Abb. 4c: Bilirubinkonzentrationen im Serum nach Injektion von 2o%igem Humanalbumin (am 4. - 5. Lebenstag). Leichte Kinder gestrichelt

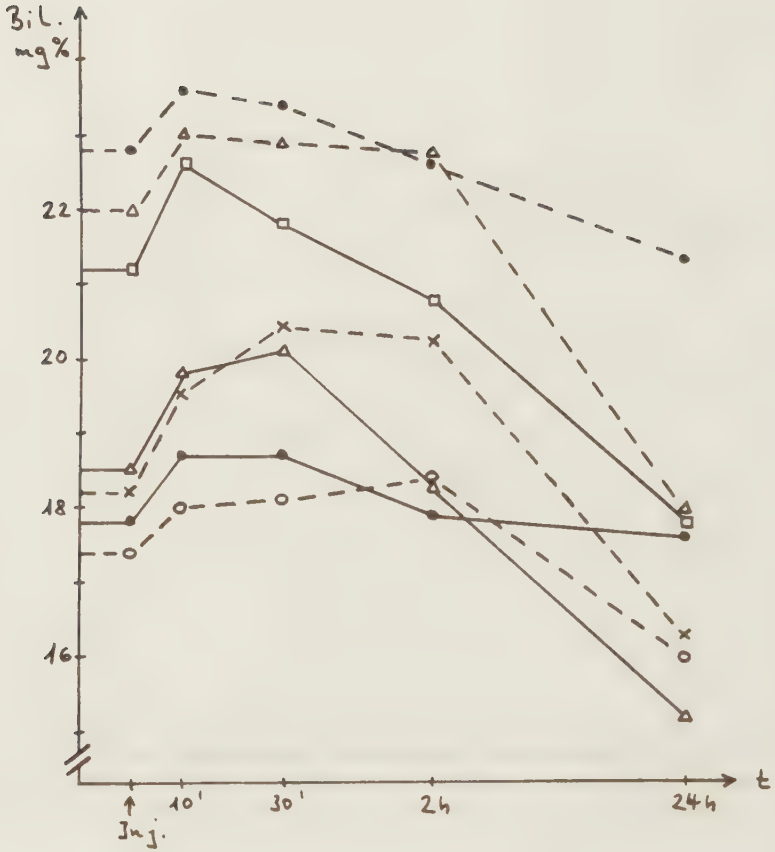

Abb. 4d: Bilirubinkonzentrationen im Serum nach Injektion von 2o%igem Humanalbumin (am 6. - 7. Lebenstag). Leichte Kinder gestrichelt

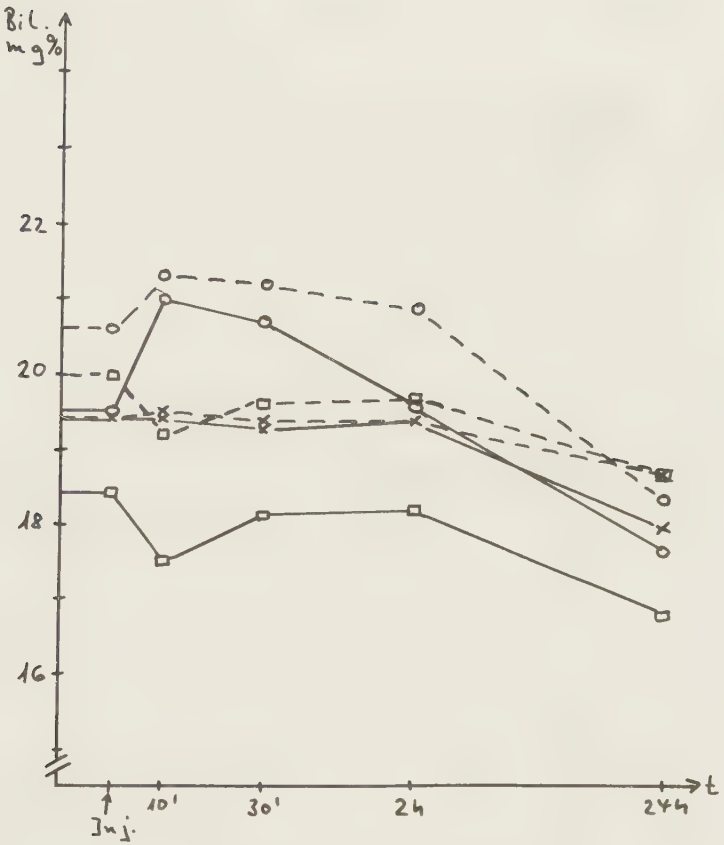

Abb. 5: Bilirubinkonzentrationen im Serum nach Injektion von 20%igem (-o--o- / -o—o-) und 5%igem (-x--x- / -x—x-) Humanalbumin und physiologischer Kochsalzlösung (-□--□- / -□—□-).

Zusammenfassung der Gewichtsgruppen, leichte Kinder gestrichelt

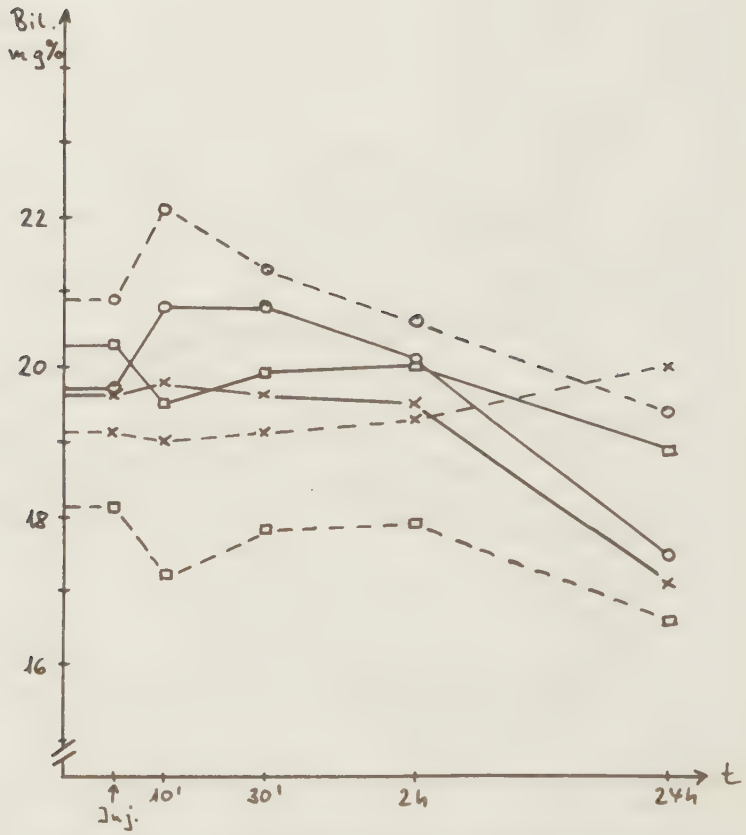

Abb. 6: Bilirubinkonzentrationen im Serum nach Injektion von 2o%igem (-o-) und 5%igem (-x-x-) Humanalbumin und physiologischer Kochsalzlösung (-□-). Zusammenfassung der Altersgruppen, jüngere Kinder gestrichelt

2. Haematokritwerte (Tab. 2 und Abb. 7)

Nach der Injektion von 2o%igem Humanalbumin war der stärkste Abfall des Haematokritwertes zu verzeichnen. So verringerte er sich innerhalb von zehn Minuten von 61 % auf 53 %, während er nach 5%igem Humanalbumin von 58 % auf 55 % und nach physiologischer Kochsalzlösung von 59 % auf 54,5 % absank.
3o Minuten post inj. war in allen drei Gruppen aber wieder eine Annäherung an die Ausgangswerte zu beobachten. Dieser Anstieg setzte sich nach zwei Stunden fort, der Ausgangswert wurde jedoch in keiner Gruppe erreicht. 24 Stunden nach der Injektion zeigte sich nur in der Gruppe mit 5%igem Humanalbumin ein leichter Abfall des Haematokritwertes, in den beiden anderen Gruppen dagegen stieg er weiter an, erreichte jedoch auch hier wie beim 5%igen Humanalbumin nicht den Wert vor der Injektion.

Tab. 2

Haematokritwerte (%)

1. nach der Injektion von 2o%igem Humanalbumin

Kind	vor der Inj.	1o min.	3o min.	2 Std.	24 Std. p.i.
Pir.	73	64	64	63	68
Geb.	64	55	58	61	6o
Bey.	55	46	48	49	49
Bei.	57	5o	51	54	56
Bar.	63	54	57	6o	6o
Wit.	69	59	6o	66	67
Wei.	57	48	53	56	56
Ric.	54	45	47	51	5o
Hau.	67	59	62	66	62
Schr.	5o	43	44	47	44

Haematokritwerte (%)

2. nach der Injektion von 5%igem Humanalbumin

Kind	vor d. Inj.	1o min.	3o min.	2 Std.	24 Std. p.i.
Ryb.	56	52	54	54	55
Ehl.	6o	58	59	6o	58
Tim.	57	55	55	54	55
Pie.	63	58	61	62	62
Kla.	6o	57	57	56	56
Fel.	51	46	47	47	46
Pre.	56	53	56	57	57
Mar.	63	61	6o	62	6o
Spi.	52	47	49	5o	51
Cag.	52	48	5o	51	52
Nit.	59	58	58	59	58

3. nach der Injektion von physiolog.Kochsalzlösung

Kind	vor d. Inj.	1o min.	3o min.	2 Std.	24 Std. p.i.
Bia.	64	59	59	61	62
Rei.	59	53	55	58	59
Gol.	61	57	58	6o	6o
Roo.	63	6o	61	63	63
Nie.	57	51	53	55	57
Thi.	63	56	56	59	61
Bra.	55	51	53	54	55
Ste.	59	53	53	56	58
Wil.	55	5o	5o	52	53
Rog.	54	51	53	53	53

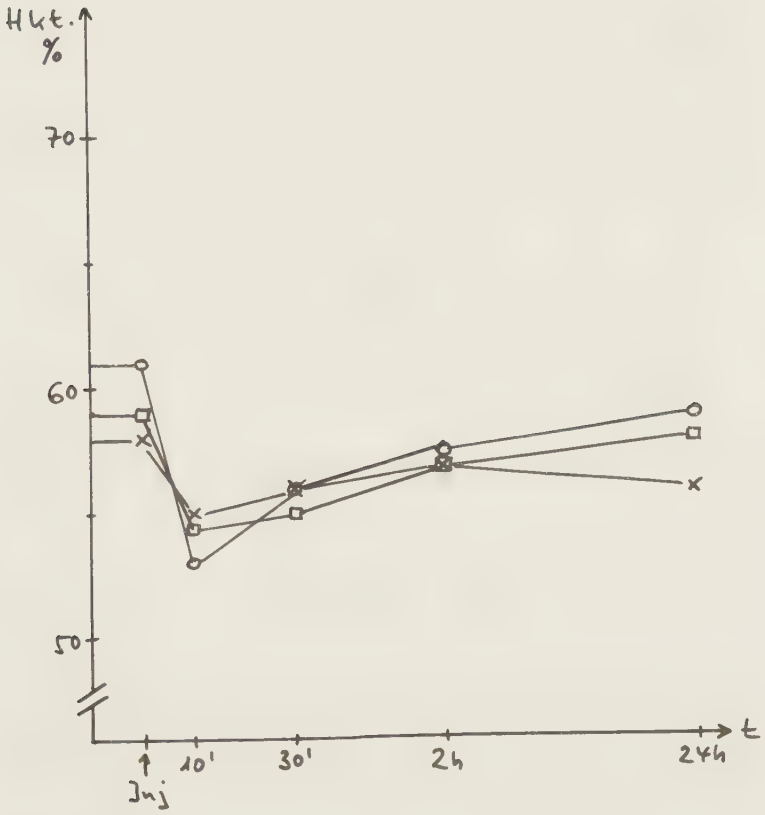

Abb. 7: Haematokritwerte nach Injektion von 2o%igem (-o-) und 5%igem (-x--x-) Humanalbumin und physiologischer Kochsalzlösung (-□-). Zusammenfassung aller Werte

3. Plasmavolumina je kg Körpergewicht (Abb. 8)

Es wurde versucht, aus dem Haematokritwert und dem Blutvolumen des Kindes sein Plasmavolumen zu berechnen. Dabei wurde angenommen, daß ein Zehntel des Körpergewichts in diesem Alter dem Blutvolumen des Kindes entspricht.
Die Berechnung des Plasmavolumens ergab sich aus folgenden Formeln:

$$\text{I.} \quad V_P = V_B - V_E$$

$$\text{II.} \quad V_E = \frac{V_B \cdot \text{Hkt.}}{100}$$

$$\text{III.} \quad V_P = \frac{V_B \, (100 - \text{Hkt.})}{100}$$

Hierbei bedeuten: V_B : Blutvolumen
V_E : Erythrocytenvolumen
V_P : Plasmavolumen
Hkt.: Haematokrit

Wie bereits erwähnt wurde, handelt es sich bei dieser Methode nur um eine Schätzung des Plasmavolumens, die aber sicher ausreicht, um Verschiebungen nach intravenöser Injektion von Humanalbumin oder physiologischer Kochsalzlösung zu zeigen.

Bei einer Zusammenfassung aller Werte ohne Berücksichtigung der Unterteilung nach Gewichts- und Altersgruppen zeigte sich, daß 10 min. post inj. das 20%ige salzarme Humanalbumin die deutlichste Steigerung des Plasmavolumens bewirkte (um ca. 30 %), während das 5%ige salzarme Humanalbumin zu einer Erhöhung um ca. 15 % und die physiologische Kochsalzlösung um ca. 20 % führten. In den nächsten 20 Minuten nach der Injektion fiel das Plasmavolumen bei

den Kindern aller drei Versuchsreihen wieder ab. In der Gruppe mit 2o%igem Humanalbumin sank es am stärksten, lag aber 3o min. post inj. im Verhältnis zum Ausgangswert immer noch höher als in den beiden anderen Gruppen. Daran änderte sich auch nach zwei und 24 Stunden wenig. In keinem Fall wurde der Ausgangswert des Plasmavolumens wieder erreicht. Am ausgeprägtesten war dies in der Untersuchungsreihe mit 2o%igem salzarmen Humanalbumin der Fall, denn hier lag der Plasmavolumenwert auch nach zwei und 24 Stunden deutlich über dem der Reihen mit 5%igem Humanalbumin oder physiologischer Kochsalzlösung.

Bei der Unterteilung in zwei Gewichtsgruppen (Abb. 9) stellten wir fest, daß in der Gruppe mit 2o%igem Humanalbumin zehn Minuten nach der Injektion bei den leichteren Neugeborenen (26oo - 3ooo g) ein relativ geringerer Anstieg des Plasmavolumens als bei den schwereren Kindern stattfand. Nach der Injektion von 5%igem Humanalbumin dagegen war der Anstieg in der Gruppe mit leichterem Körpergewicht etwas stärker.

Nach Injektion von physiologischer Kochsalzlösung traten in bezug auf die berechneten Plasmavolumina keine deutlichen Unterschiede zwischen den beiden Gewichtsgruppen auf.

Bei der Unterteilung in zwei Altersgruppen (Abb. 1o) fanden wir, daß nach der Injektion von 5- und 2o%igem Humanalbumin bei den jüngeren Kindern (Injektion am 4. oder 5. Lebenstag) das Plasmavolumen etwas stärker anstieg als bei den älteren (Injektion am 6. bis 8. Lebenstag). Auch im Laufe der folgenden 24 Stunden nach der Injektion wurden bei den jüngeren Neugeborenen relativ höhere Plasmavolumina festgestellt.

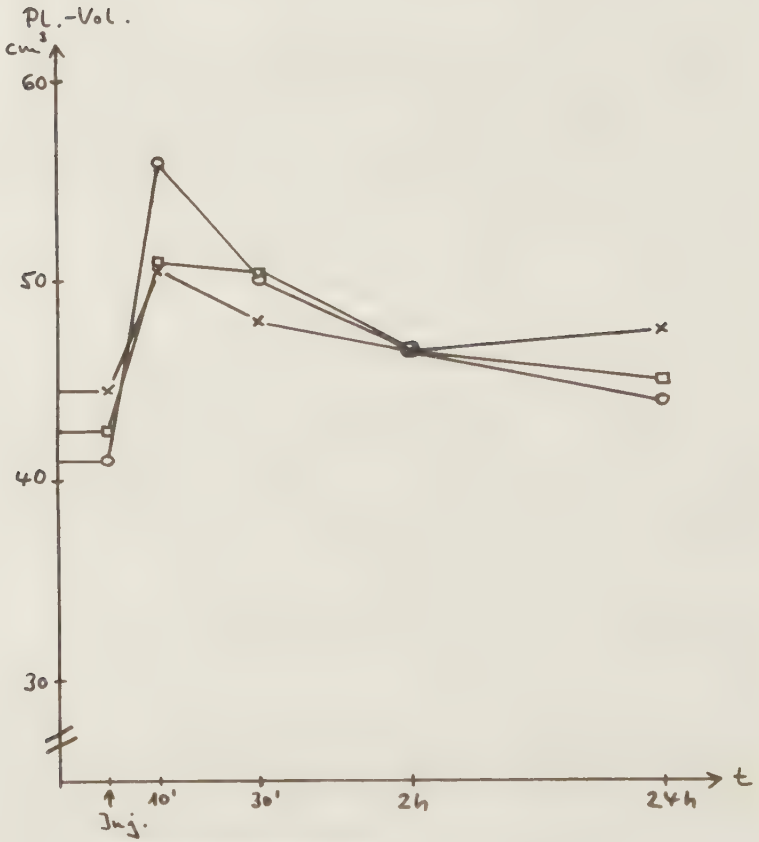

Abb. 8: Plasmavolumina je kg Körpergewicht nach Injektion von 2o%igem (-o-) und 5%igem (-x-x-) Humanalbumin und physiologischer Kochsalzlösung (-□-). Zusammenfassung aller Werte

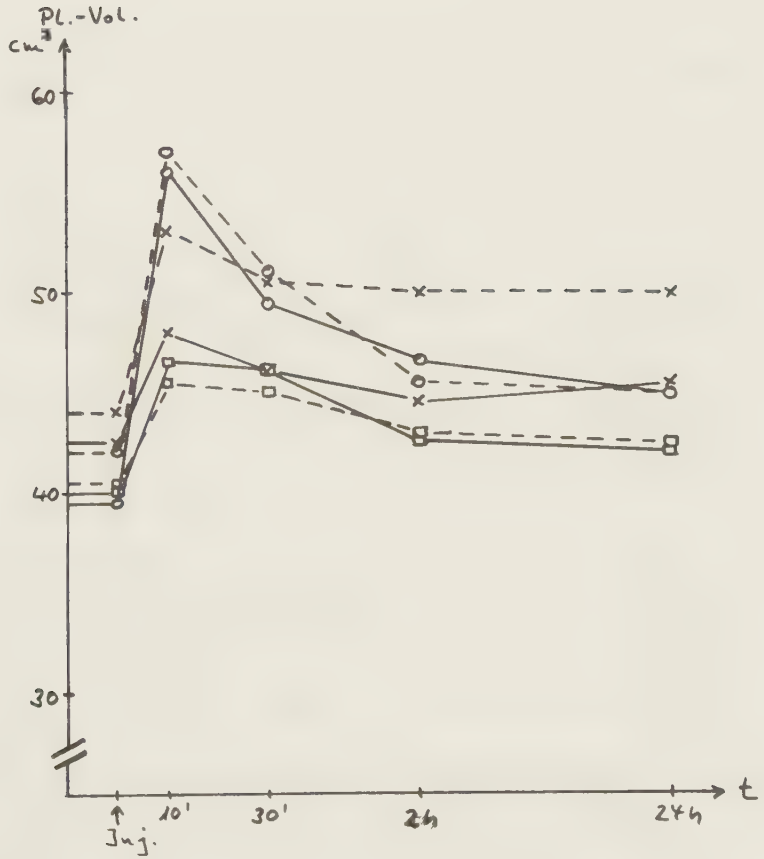

Abb. 9: Plasmavolumina je kg Körpergewicht nach Injektion von 2o%igem (-o-) und 5%igem (-x-x-) Humanalbumin und physiologischer Kochsalzlösung (-□-). Zusammenfassung der Gewichtsgruppen, leichte Kinder gestrichelt

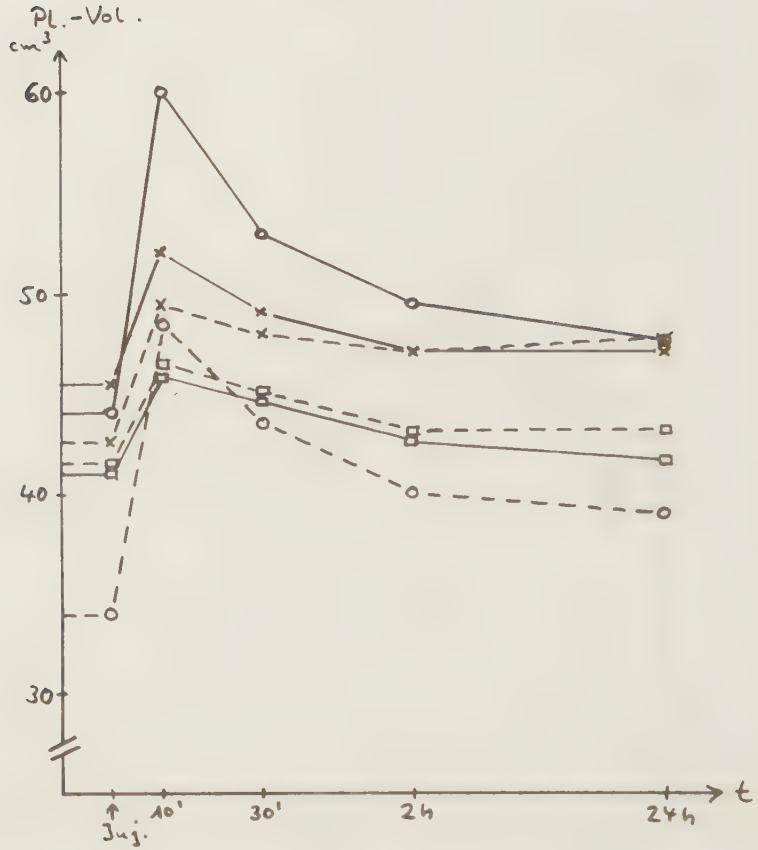

Abb. 1o: Plasmavolumina je kg Körpergewicht nach Injektion von 2o%igem (-o-) und 5%igem (-x-x-) Humanalbumin und physiologischer Kochsalzlösung (-□-). Zusammenfassung der Altersgruppen, jüngere Kinder gestrichelt

4. Bilirubinmengen im Plasma je kg Körpergewicht (Abb. 11)

Da es eine Aufgabe dieser Arbeit sein sollte festzustellen, ob und wieviel Bilirubin nach der Injektion von salzarmem Humanalbumin und physiologischer Kochsalzlösung aus dem extra- in den intravasalen Raum transportiert wird, mußte aus dem berechneten Plasmavolumen und der Bilirubinkonzentration die absolute Menge des Bilirubins im Plasma je kg Körpergewicht errechnet werden. In allen drei Gruppen, also vor der Injektion von 5- oder 2o%igem Humanalbumin oder physiologischer Kochsalzlösung betrug die Ausgangsmenge ca. 8,2 mg Bilirubin je kg Körpergewicht (es handelte sich dabei fast nur um indirektes, cytotoxisch wirkendes Bilirubin). Zehn Minuten nach der Injektion zeigte sich folgendes Bild: Es erfolgte in der Gruppe mit 2o%igem Humanalbumin ein Anstieg auf 11,8 mg, in der Gruppe mit 5%igem Humanalbumin auf 9,9 mg und in der Gruppe mit physiologischer Kochsalzlösung schließlich auf 9,1 mg.

Die 3o Minuten nach der Injektion ermittelten Ergebnisse machten deutlich, daß auch noch zu diesem Zeitpunkt nach der Injektion von 2o%igem Humanalbumin die Bilirubinmenge im Plasma am größten war. 24 Stunden nach der Injektion hatte sich die Bilirubinmenge im Plasma je kg Körpergewicht in allen drei Gruppen wieder den Ausgangswerten angenähert.

Bei der Unterteilung in verschiedene Gewichtsgruppen (Abb. 12) ergab sich nach der Injektion von 2o%igem salzarmen Humanalbumin folgendes: Die Neugeborenen mit einem Körpergewicht zwischen 26oo und 3ooo g wiesen zehn Minuten nach der Injektion eine geringere Zunahme der gesamten Bilirubinmenge als die Kinder mit einem Körpergewicht zwischen 3oo1 und 35oo mg auf. 3o min. post inj. lag die totale Bilirubinmenge bei den schwereren Neugeborenen weiterhin höher als bei den leichteren. Diese Beobachtung konnte auch nach zwei und 24 Stunden gemacht werden.

Die Berechnungen der Bilirubinmengen vor bzw. nach der Injektion von 5%igem salzarmen Humanalbumin stellten sich wie folgt dar: In der leichteren Gruppe, die hier aus Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 2600 und 2900 g bestand, fand sich 10 min. nach der Injektion eine relativ größere Zunahme als bei den schwereren Kindern (2901 - 3500 g). Die Kinder mit niedrigerem Gewicht wiesen 30 und 120 min. nach der Injektion gleiche Bilirubinwerte auf, die immer noch über den Werten der schwereren Säuglinge lagen. Nach 24 Stunden wurde von den Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 2901 und 3500 g der Ausgangswert erreicht bzw. unterschritten, die leichteren Kinder dagegen zeigten eine Bilirubinmenge, die noch über dem Ausgangswert lag.

Unterteilten wir die Kinder, denen 5 ml physiologische Kochsalzlösung pro kg Körpergewicht intravenös injiziert wurden, in zwei Gewichtsgruppen, so fanden wir bei der Berechnung der gesamten Bilirubinmenge im Plasma keine deutlichen Unterschiede. In beiden Gewichtsgruppen fiel jedoch 30 min. nach der Injektion ein leichter Anstieg des Bilirubinwertes gegenüber dem Zehn-Minuten-Wert auf, der sich nach Gabe von 5- und 20%igem Humanalbumin nicht zeigte. In beiden Gewichtsgruppen stellten wir außerdem 24 Stunden nach der Injektion einen Abfall der gesamten Bilirubinmenge unter den Wert vor der Injektion fest.

Auch die Unterteilung in zwei Altersgruppen (4. bis 5. Lebenstag und 6. bis 7. Lebenstag) brachte keine Besonderheiten (Abb. 13). Während nach der Injektion von 5%igem Humanalbumin ein etwas deutlicherer Unterschied zwischen den jüngeren und älteren Kindern auftrat, ließen die gesamten Bilirubinmengen im Plasma nach der Injektion von physiologischer Kochsalzlösung bzw. 20%igem Humanalbumin zwischen den beiden Altersgruppen nur geringfügige Differenzen erkennen.

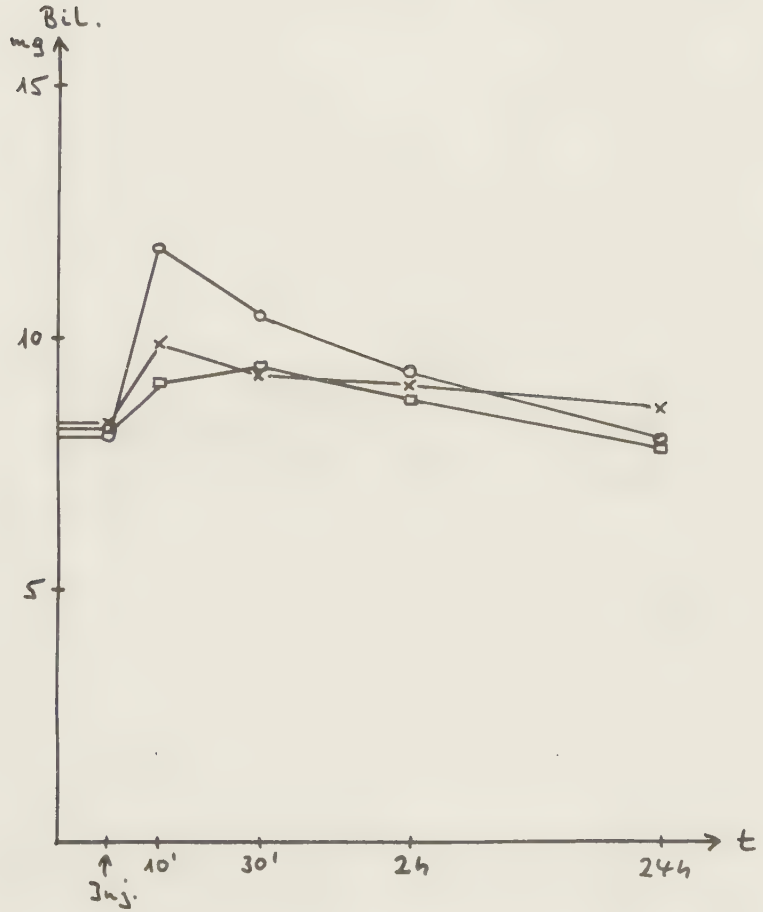

Abb. 11: Gesamtbilirubinmengen im Plasma je kg Körpergewicht nach Injektion von 2o%igem (-o-) und 5%igem (-x-x-) Humanalbumin und physiologischer Kochsalzlösung (-□-).
Zusammenfassung aller Werte

Abb. 12: Gesamtbilirubinmengen im Plasma je kg Körpergewicht nach Injektion von 2o%igem (-o-) und 5%igem (-x-x-) Humanalbumin und physiologischer Kochsalzlösung (-□-).
Zusammenfassung der Gewichtsgruppen, leichte Kinder gestrichelt

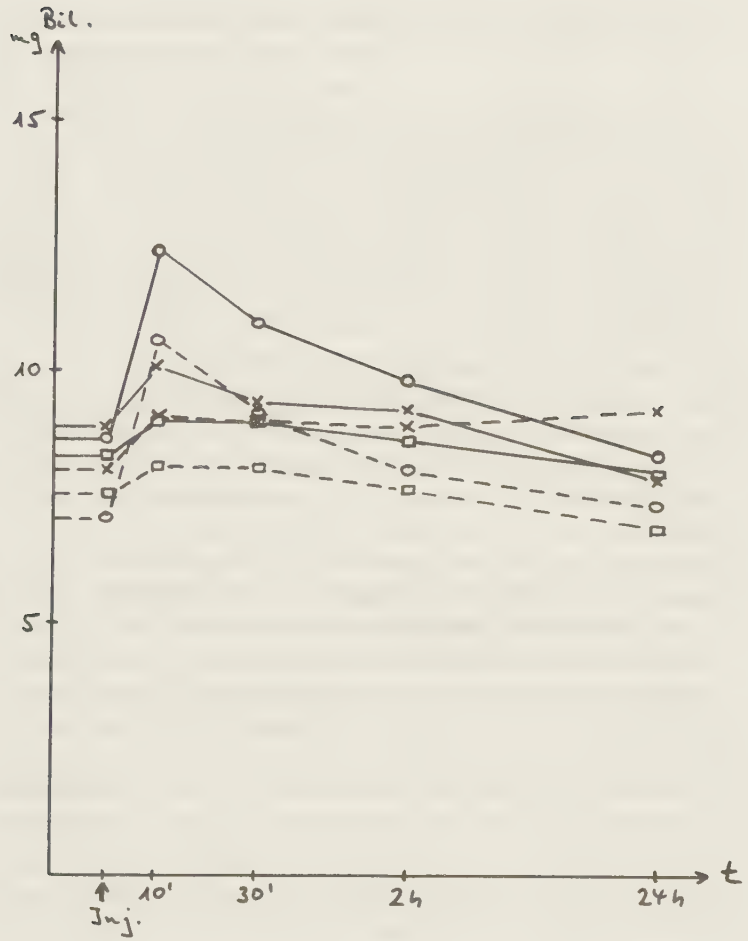

Abb. 13: Gesamtbilirubinmengen im Plasma je kg Körpergewicht nach Injektion von 2o%igem (-o-) und 5%igem (-x-x-) Humanalbumin und physiologischer Kochsalzlösung (-□-).
Zusammenfassung der Altersgruppen, jüngere Kinder gestrichelt

5. Gesamteiweiß- und Albuminkonzentrationen im Serum

(Tab. 3 und Abb. 14)

Bei der Zusammenfassung aller zehn Kinder, bei denen 2o%iges Humanalbumin injiziert wurde, fand sich vor der Injektion ein Gesamteiweißgehalt des Serums von 5,4 g %, der sich zehn Minuten nach der Injektion auf 5,9 g % erhöhte. Nach weiteren 2o Minuten ging er auf 5,7 g % zurück, um zwei Stunden nach der Injektion auf 5,6 g % abzufallen. 24 Stunden post inj. hatte er mit 5,4 g % wieder seinen Ausgangswert erreicht.
Nach der Injektion von 5%igem Humanalbumin ließ sich nach zehn Minuten keine Veränderung der Gesamteiweißkonzentration im Serum feststellen. Auch nach 3o Minuten und zwei Stunden kam es nur zu unbedeutenden Schwankungen. 24 Stunden nach der Injektion war nur ein leichter Abfall zu verzeichnen.
Ein etwas anderes Bild sahen wir nach der Injektion von physiologischer Kochsalzlösung. Vor der Injektion stellten wir im Serum eine Gesamteiweißkonzentration von 5,6 g % fest, zehn Minuten danach waren es nur noch 5,1 g %.
2o Minuten später stieg der Eiweißanteil im Serum wieder auf 5,25 g % an und erreichte weitere neunzig Minuten später mit 5,5 g % fast wieder den Ausgangswert.
24 Stunden nach der Injektion hatte sich das Gesamteiweiß im Serum noch weiter der Ausgangskonzentration angenähert.

Durch die Elektrophorese konnten die Anteile aller Eiweißfraktionen an der Gesamteiweißkonzentration im Serum bestimmt werden, von denen das Albumin für diese Arbeit entscheidend war.

Die Albuminkonzentration im Serum stieg nach intravenöser Gabe von 2o%igem Humanalbumin natürlich am stärksten an, und zwar nach zehn Minuten von 3,1 auf 3,9 g %. 3o min. nach der Injektion war ein leichter Rückgang auf 3,8 und zwei Stunden nach ihr auf 3,65 g % zu verzeichnen. Dieser

Rückgang setzte sich weiter fort, jedoch erreichte die Albuminkonzentration 24 Stunden nach der Injektion mit 3,35 g % nicht den Ausgangswert.

Injizierten wir nun 5%iges salzarmes Humanalbumin, so stellten wir zehn Minuten später nur einen leichten Anstieg der Albuminkonzentration im Serum von 3,o auf 3,1 g % fest. Dieser Wert änderte sich zwei Stunden nach der Injektion nur unbedeutend, denn er lag bei 2,95 g %, nachdem er 3o min. post inj. sogar unverändert geblieben war. Auch die Albuminkonzentration, die 24 Stunden nach der Injektion von 5%igem Humanalbumin bestimmt wurde, zeigte nur eine geringe Abweichung vom Ausgangswert.

Der oben beschriebene Verdünnungseffekt nach Injektion von physiologischer Kochsalzlösung ließ sich auch anhand der Albuminkonzentrationen im Serum nachweisen. So fanden wir 1o min. post inj. einen Rückgang von 3,2 auf 2,9 g %, der aber nach weiteren 2o Minuten nicht mehr zu beobachten war. Zwei Stunden nach der Injektion war wieder ein leichter Anstieg auf 3,o g % zu registrieren. 24 Stunden nach der intravenösen Injektion von physiologischer Kochsalzlösung war die Albuminkonzentration im Serum dem Ausgangswert noch weiter angenähert.

Tab. 3

Gesamteiweiß- und Albuminkonzentrationen im Serum (g %)

1. nach der Injektion von 2o%igem Humanalbumin

Gesamteiweißkonzentrationen

Kind	vor d. Inj.	1o min.	3o min.	2 Std.	24 Std. p.i.
Pir.	5,6	6,o	5,9	6,1	5,8
Geb.	5,8	6,7	6,3	6,o	5,8
Bey.	5,5	6,1	6,o	5,9	5,6
Bei.	5,1	5,5	5,4	5,3	5,1
Bar.	5,7	5,7	5,7	5,7	5,6
Wit.	5,o	5,5	5,3	5,1	5,o
Wei.	5,o	5,6	5,3	5,2	5,o
Ric.	5,4	5,8	5,6	5,5	5,4
Hau.	5,8	6,3	6,o	5,9	5,8
Schr.	5,1	5,5	5,3	5,1	5,1

Albuminkonzentrationen

Kind	vor d. Inj.	1o min.	3o min.	2 Std.	24 Std. p.i.
Pir.	3,2	3,9	3,9	4,o	3,6
Geb.	3,2	4,3	4,2	3,7	3,5
Bey.	3,1	3,9	3,7	3,4	3,2
Bei.	2,9	3,6	3,5	3,3	3,o
Bar.	3,5	4,1	4,o	3,9	3,7
Wit.	2,7	3,5	3,5	3,4	3,o
Wei.	2,9	3,9	3,8	3,6	3,2
Ric.	3,1	3,9	3,8	3,7	3,4
Hau.	3,2	4,o	3,9	3,8	3,5
Schr.	3,o	3,6	3,5	3,5	3,2

Gesamteiweiß- und Albuminkonzentrationen im Serum (g %)

2. nach der Injektion von 5%igem Humanalbumin

Gesamteiweißkonzentrationen

Kind	vor d. Inj.	1o min.	3o min.	2 Std.	24 Std. p.i.
Ryb.	5,o	5,1	5,1	5,2	5,1
Ehl.	5,6	5,7	5,7	5,7	5,6
Tim.	5,7	5,9	6,o	5,8	5,6
Pie.	5,4	5,4	5,4	5,3	5,3
Kla.	5,1	5,2	5,2	5,3	5,1
Fel.	5,1	5,o	5,1	5,1	5,o
Pre.	5,8	5,8	5,9	5,8	5,8
Mar.	5,2	5,1	5,1	5,2	5,1
Spi.	5,3	5,3	5,4	5,4	5,3
Cag.	5,5	5,3	5,3	5,4	5,4
Nit.	5,2	5,2	5,3	5,3	5,2

Albuminkonzentrationen

Kind	vor d.Inj.	1o min.	3o min.	2 Std.	24 Std. p.i.
Ryb.	2,8	2,9	2,9	2,7	2,8
Ehl.	3,2	3,4	3,4	3,3	3,3
Tim.	3,2	3,2	3,2	3,o	3,2
Pie.	3,o	3,1	3,o	2,9	3,o
Kla.	2,7	2,9	3,o	2,8	2,8
Fel.	2,8	2,8	2,7	2,5	2,7
Pre.	3,4	3,5	3,5	3,3	3,4
Mar.	3,o	3,o	3,1	3,o	3,o
Spi.	2,9	3,o	2,9	2,7	2,9
Cag.	3,2	3,4	3,3	3,2	3,3
Nit.	3,1	3,2	3,2	3,1	3,1

Gesamteiweiß- und Albuminkonzentrationen im Serum (g %)

3. nach der Injektion von physiolog. Kochsalzlösung

Gesamteiweißkonzentrationen

Kind	vor d. Inj.	1o min.	3o min.	2 Std.	24 Std. p.i.
Bia.	6,o	5,5	5,6	5,9	6,o
Rei.	5,5	5,o	5,2	5,4	5,4
Gol.	6,1	5,8	6,o	6,1	6,1
Roo.	5,6	5,1	5,2	5,4	5,5
Nie.	5,7	5,o	5,2	5,5	5,5
Thi.	5,o	4,6	4,8	5,o	5,o
Bra.	5,1	4,7	4,8	5,o	5,1
Ste.	5,8	5,1	5,2	5,6	5,6
Wil.	5,2	4,8	5,0	5,1	5,1
Rog.	6,o	5,5	5,7	6,o	6,1

Albuminkonzentrationen

Kind	vor d. Inj.	1o min.	3o min.	2 Std.	24 Std. p.i.
Bia.	3,4	3,1	3,o	3,1	3,3
Rei.	3,1	2,7	2,8	3,o	3,1
Gol.	3,5	3,1	3,o	3,2	3,3
Roo.	3,3	3,o	3,2	3,3	3,3
Nie.	3,4	3,2	3,2	3,3	3,4
Thi.	2,9	2,8	3,o	2,9	3,o
Bra.	3,o	2,7	2,7	2,8	2,9
Ste.	3,o	2,8	2,7	2,7	2,9
Wil.	2,9	2,6	2,5	2,8	2,9
Rog.	3,2	2,8	2,8	3,o	3,o

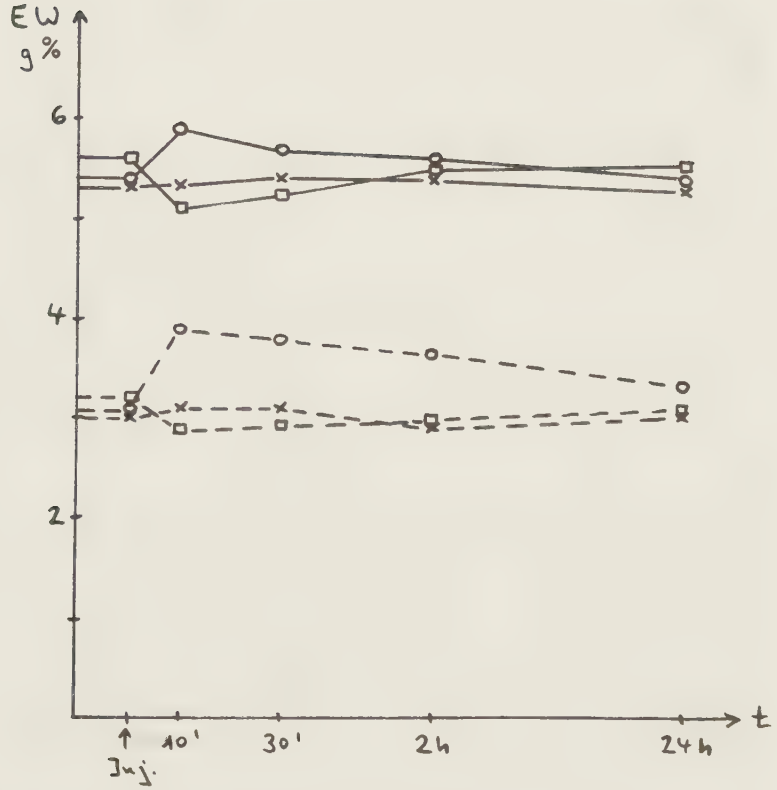

Abb. 14: Gesamteiweiß- und Albuminkonzentrationen im Serum nach Injektion von 2o%igem (-o-) und 5%igem (-x-) Humanalbumin und physiologischer Kochsalzlösung (-□-). Zusammenfassung aller Werte. Albuminkonzentrationen gestrichelt

6. Albuminmengen im Plasma je Kilogramm Körpergewicht
(Abb. 15)

Aus dem Albumingehalt des Serums und dem in der bereits beschriebenen Weise berechneten Plasmavolumen wurde die Menge des gesamten im Plasma befindlichen Albumins je kg Körpergewicht errechnet.
Hierbei war der Anstieg des gesamten Albumins im Plasma nach der Injektion von 5 ml 2o%igem salzarmen Humanalbumin je kg Körpergewicht am deutlichsten. So kam es zehn Minuten nach der Injektion zu einem Anstieg um etwa 7o %, nämlich von 1,3 auf 2,2 g je kg Körpergewicht. Später ließ sich ein Absinken beobachten, denn 3o min. nach der Albumininjektion errechneten wir 1,9 g Albumin im Plasma, d.h. ca. 5o % mehr als vor der Injektion. Innerhalb der nächsten 1 1/2 Stunden sank die Albuminmenge auf 1,7 g je kg Körpergewicht. 24 Stunden nach der Injektion waren es nur noch 1,5 g, aber immer noch ca. 15 % mehr als die Ausgangsmenge.
Nach der Injektion von 5%igem salzarmen Humanalbumin erreichte die Albuminmenge im Plasma nicht die eben beschriebenen hohen Werte. Zehn Minuten nach der Injektion kam es zu einer Erhöhung des gesamten Albumins von 1,3 auf 1,6 g je kg Körpergewicht. Dies bedeutete eine Steigerung gegenüber dem Ausgangswert um ca. 23 %. Später war wieder ein Absinken des Gesamtalbumins festzustellen; 3o min. nach der Injektion auf 1,5 g und nach weiteren 9o min. auf 1,4 g. 24 Stunden nach der Injektion fand sich mit 1,4 g Albumin im Plasma derselbe Wert.
Injizierten wir physiologische Kochsalzlösung, so stellten wir zehn Minuten nach der Injektion eine nur unwesentliche Veränderung der gesamten Albuminmenge im Plasma fest. Vor der Injektion fanden wir 1,35 g Albumin, 1o min. und 3o min. danach waren es 1,4 g je kg Körpergewicht. Sowohl 2 als auch 24 Stunden nach der Injektion fanden wir mit 1,35 g je kg Körpergewicht den gleichen Wert wie zu Beginn. Die intravenöse Gabe von physiologischer Kochsalzlösung brachte also keine wesentlichen Veränderungen der gesamten Albuminmenge im Plasma.

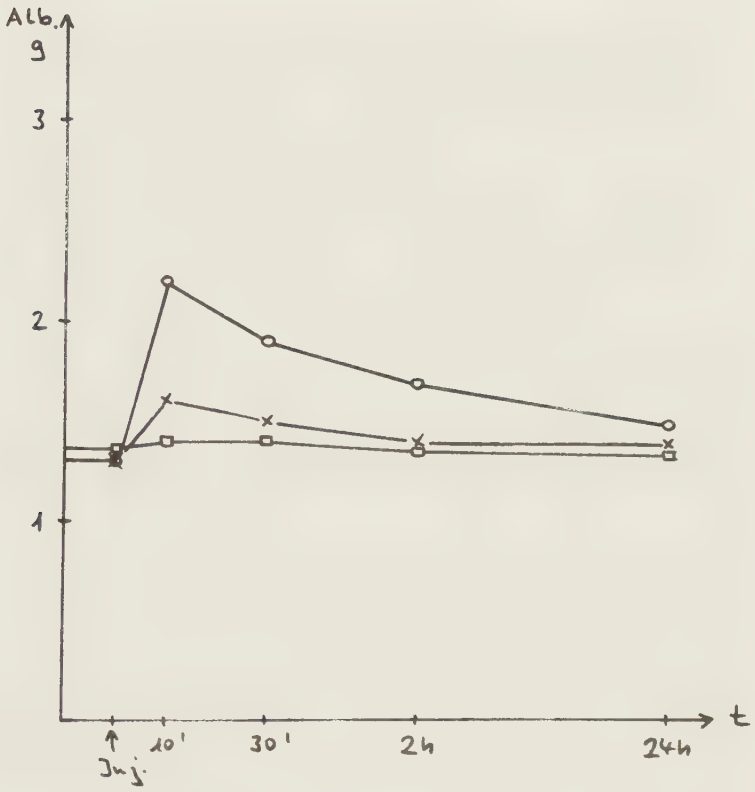

Abb. 15: Gesamtalbuminmengen im Plasma je kg Körpergewicht nach Injektion von 2o%igem (-o-) und 5%igem (-x-) Humanalbumin und physiologischer Kochsalzlösung (-□-). Zusammenfassung aller Werte

7. Vergleich der Bilirubin- und Albuminkonzentrationen im Serum (Abb. 16)

Da es nicht allein Aufgabe dieser Arbeit sein sollte, die durch die Albumininjektion aus dem extravasalen in den intravasalen Raum transportierte Bilirubinmenge zu berechnen, sondern auch die im Plasma vermehrte Albuminmenge zu bestimmen, haben wir versucht, beide Größen in Beziehung zu bringen. Mit Hilfe der Bilirubinkonzentration und der Albuminkonzentration im Serum war es möglich, die Menge des Bilirubins zu errechnen, die von einem Gramm Albumin gebunden werden mußte. Wir gingen von der Vorstellung aus, daß die Gefährdung eines Neugeborenen durch Kernikterus umso geringer wird, je mehr die Relation zwischen den beiden Größen zugunsten des Albumins verschoben ist.

Injizierten wir den Kindern 5 ml 2o%iges salzarmes Humanalbumin pro Kilogramm Körpergewicht, so stellten wir fest, daß zehn Minuten danach 1,1 mg Bilirubin je Gramm Albumin weniger vorhanden waren als vor der Injektion. Ehe wir das Albumin injizierten, kamen 6,5 mg Bilirubin auf ein Gramm Albumin, zehn Minuten nach der Injektion mußten nur noch 5,4 mg Bilirubin von einem Gramm Albumin gebunden werden. Dieses günstigere Verhältnis ließ sich auch innerhalb der nächsten Stunden beobachten. 3o Minuten nach der Injektion fanden wir noch 5,5 mg Bilirubin je Gramm Albumin, 1 1/2 Stunden später waren es immer noch 5,6 mg. Auch 24 Stunden nach der Injektion hatte sich das Verhältnis mit 5,4 mg Bilirubin je Gramm Albumin nur unwesentlich verändert.

Mit 5%igem Humanalbumin erreichte man das Verhältnis, das wir nach Injektion von 2o%igem Humanalbumin sahen, nicht. Es ergaben sich folgende Werte: Anfangs 6,4 mg Bilirubin/g Albumin, zehn Minuten nach der Injektion 6,3 mg Bilirubin/g Albumin. 2o min. später konnten wir den gleichen Wert feststellen. Nach weiteren 1 1/2 Stunden zeigte sich eine Verschlechterung des Verhältnisses zwischen Albumin

und Bilirubin (6,6 mg Bilirubin/g Albumin), und erst 24 Stunden nach der Injektion war das Verhältnis mit 6,1 mg Bilirubin/g Albumin etwas besser.

Noch ungünstigere Verhältnisse errechneten wir nach der Injektion von 5 ml physiologischer Kochsalzlösung pro Kilogramm Körpergewicht.So sahen wir zehn Minuten nach der Injektion sogar einen Anstieg der Bilirubinmenge, die von einem Gramm Albumin gebunden werden mußte, von 6,o auf 6,3 mg. Auch 3o Minuten und zwei Stunden post inj. änderte sich daran wenig (6,5 bzw. 6,3 mg Bilirubin/g Albumin). 24 Stunden nach der Injektion endlich konnten wir einen Wert von 5,7 mg Bilirubin/g Albumin errechnen.

Es zeigte sich also, daß für das Neugeborene mit einer Hyperbilirubinaemie die intravenöse Injektion von 2o%igem Humanalbumin eine deutliche und langanhaltende Verbesserung des Verhältnisses zwischen Albumin und Bilirubin bewirkt.

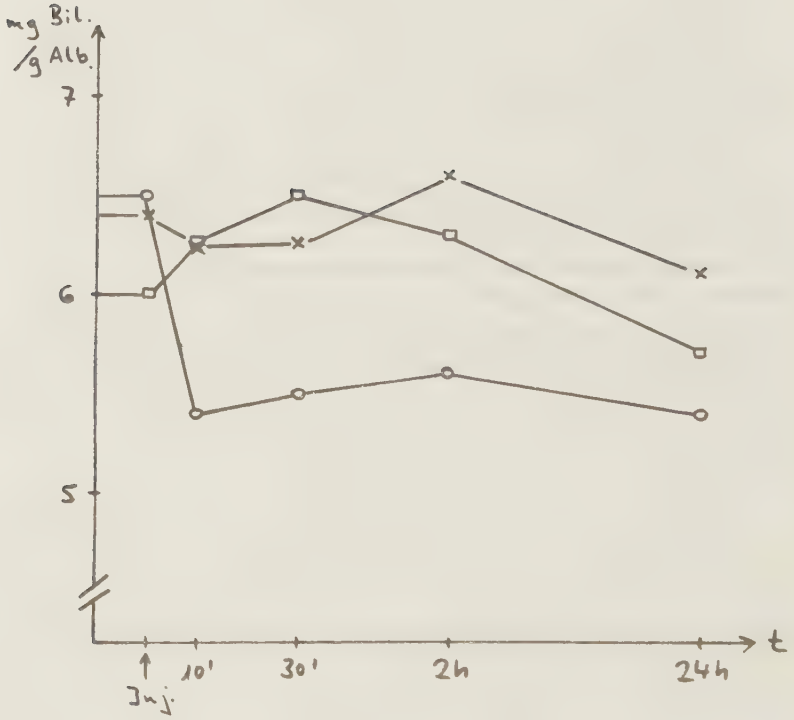

Abb. 16 : Vergleich der Bilirubin- und Albuminkonzentrationen nach Injektion von 2o%igem (-o-) und 5%igem (-x-) Humanalbumin und physiologischer Kochsalzlösung (-□-).

D. Diskussion:

Wie die Ergebnisse zeigen, läßt sich die Bilirubinkonzentration im Plasma von Neugeborenen durch die Humanalbumininjektion nur wenig beeinflussen. Berechnet man aber unter Berücksichtigung der Veränderungen des Plasmavolumens die Bilirubinmenge im Plasma nach Injektion von 2o%igem Humanalbumin, so ergibt sich ein Zuwachs um etwa 45 %, der durch Einstrom von Bilirubin aus dem extra- in den intravaskulären Raum zustande gekommen sein muß. Dies bestätigt die Ergebnisse experimenteller Arbeiten (SCHMID et al., DIAMOND und SCHMID, NATZSCHKA und ODELL).

Tritt ein leichter Anstieg der Bilirubinkonzentration nach der Injektion von 2o%igem Humanalbumin ein, so ist dies als ungefährlich zu betrachten, da genügend Albumin vorhanden ist, um Bilirubin zu binden. Das Diagramm von POLÁČEK ist nach Albumininjektion nur noch bedingt anwendbar, weil hierzu nur die Bilirubinkonzentration im Serum herangezogen wird, nicht jedoch die Albuminkonzentration im Serum oder die Bindungskapazität des Albumins. Geraten wir mit der Injektion von Humanalbumin in den aufsteigenden Schenkel der Bilirubinkurve bei Neugeborenen (in den ersten vier Lebenstagen), so beobachten wir keinen Abfall der Bilirubinkonzentration innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Injektion. Injizieren wir jedoch an einem Tag, an dem der Höhepunkt der Hyperbilirubinaemie bereits überschritten ist (in der Regel jenseits des 5. Lebenstages), so ist ein Absinken des Bilirubinspiegels nach Humanalbumin am nächsten Tag zu verzeichnen, ähnlich wie es nach Kochsalzinjektion oder auch ohne intravenöse Flüssigkeitszufuhr der Fall wäre. Dennoch sollte auf die Injektion von Humanalbumin bei Neugeborenen mit einer ausgeprägten Hyperbilirubinaemie nicht verzichtet werden, weil es dadurch zu einer deutlichen Erhöhung des Albuminspiegels und damit der Bindungskapazität des Albumins für Bilirubin kommt. Man erreicht dieses Ziel jedoch nur mit 2o%igem

Humanalbumin, das dem 5%igem in der von uns angewendeten Dosierung weit überlegen ist.

Besonderen Vorteil bringt die Albumingabe bei Hypalbuminaemie oder bei Neigung zu Anoxie und Acidose. Dies ist besonders bei Frühgeborenen bzw. bei asphyktischen Kindern der Fall.
Die Verbesserung des Verhältnisses zwischen Albumin und Bilirubin und die damit verbundene Erhöhung der Bindungskapazität des Albumins setzen das Risiko der Entstehung einer Bilirubinencephalopathie herab.

Die intravenöse Gabe von Humanalbumin zur Erhöhung der Bindungskapazität im Plasma für Bilirubin ist also immer dann zu empfehlen, wenn bei deutlich erhöhten Bilirubinwerten nach dem Schema von POLÁČEK gerade noch keine Austauschtransfusion erfolgen muß. Sie ersetzt natürlich nicht eine Austauschtransfusion, wie weiter unten näher ausgeführt werden wird.

Wegen der Vergrößerung des Blutvolumens nach der Humanalbumininjektion ist bei Neugeborenen mit einem angeborenen Herzfehler und beim Hydrops fetalis, bei dem ein vermehrtes Blutvolumen bereits vorhanden ist, Vorsicht geboten, weil das schon mehrbelastete Herz dem vergrößerten Blutangebot möglicherweise nicht gewachsen ist und damit die cardiale Dekompensation früher eintreten kann. Bei organisch gesunden Neugeborenen dagegen ist die Vergrößerung des Blutvolumens durch die Injektion von 2o%igem Humanalbumin ungefährlich und wird gut vertragen.

Außerdem stellt sich die Frage, ob bei der Hyperbilirubinaemie des Früh- und Neugeborenen durch die Albumingabe ohne nachfolgende Austauschtransfusion an "sicheren" Orten, z.B. im Fettgewebe, abgelagertes Bilirubin in den intravasalen Raum zurückgeholt wird, das nach erneuter Dissoziation vom Albumin in das Nervengewebe einwandern und dort seine schädigende Wirkung ausüben könnte. Diese Frage ist nicht zu beantworten, jedoch läßt die Erhöhung der Albuminbindungskapazität diese Gefahr relativ klein erscheinen.

Weiterhin ist zu diskutieren, ob eine Albumingabe vor oder während einer Austauschtransfusion deren Effekt erhöht. Nach Gabe von 5%igem Humanalbumin ist diese Frage zu verneinen, nach Injektion von 2o%igem Humanalbumin ist die Ausfuhr von Bilirubin nur geringfügig erhöht, da die Bilirubinkonzentration im Serum nur wenig ansteigt. So lehnen auch BRAUN et al. die Albumininjektion vor oder während einer Austauschtransfusion ab, weil auf Grund ihrer Untersuchungen die Bilirubinausfuhr dadurch nicht verbessert wird. ODELL et al. (1962), KITCHEN et al., KOCH und RIND sowie COMLEY und WOOD (1968) dagegen stellten eine Erhöhung der Bilirubinausfuhr während der Austauschtransfusion durch Humanalbumininjektion fest. Jedoch fanden auch sie keine deutliche Steigerung der Bilirubinkonzentrationen im Serum nach der Injektion von Humanalbumin.

Wir meinen, daß die intravenöse Albumininjektion vor oder während einer Austauschtransfusion deren Wirksamkeit nur dann erhöhen könnte, wenn man außerdem die Austauschblutmenge vergrößern würde. Ein Nachteil der Albumininjektion in Verbindung mit einer Austauschtransfusion besteht nämlich darin, daß durch die Vergrößerung des Blutvolumens nach Albumingabe der Austauscheffekt geringer wird, weil die Elimination von Bilirubin wesentlich von dem Verhältnis zwischen Blutvolumen und Austauschblutmenge abhängt (TROSSMAN et al. und ROSTA et al.). Beim Morbus haemolyticus neonatorum kommt hinzu, daß nach Vergrößerung des Blutvolumens weniger kindliche Erythrocyten, die durch die Haemolyse vermehrt Bilirubin entstehen lassen, durch die Austauschtransfusion entfernt werden. Ungünstig für die Neugeborenen mit einer Blutgruppeninkompatibilität ist die Verdünnung außerdem, weil durch die Austauschtransfusion auch weniger mütterliche Antikörper entfernt werden können. Auch diese Nachteile ließen sich nur durch eine Erhöhung der ausgetauschten Blutmenge überwinden.

Wenn jedoch - wie von einigen Autoren empfohlen - die Injektion von Humanalbumin in Verbindung mit der Austauschtransfusion angewendet wird, dann sollte sie etwa 1o bis 3o

Minuten vor der Austauschtransfusion erfolgen, weil dann bei Beginn des Blutaustausches die Bilirubinkonzentration im Serum besonders hoch ist. Schon nach zwei Stunden ist nämlich wieder ein deutlicher Abfall der Bilirubinkonzentration festzustellen. Auch SCHMIDT et al. fanden 1964, daß der Bilirubin- und Flüssigkeitseinstrom 1o Minuten nach der Albumininjektion am stärksten und 2o Minuten nach ihr abgeschlossen war. Danach war wieder ein Rückgang zu verzeichnen. Für die Albumininjektion kommt nur 2o%iges Humanalbumin in Frage, weil das 5%ige einen leichten Abfall des Bilirubinspiegels nach der Injektion zur Folge hat, der eine verminderte Ausfuhr von Bilirubin durch die Austauschtransfusion bewirkt und damit ihren Effekt beeinträchtigt.

Das Gewicht der Neugeborenen spielte innerhalb der in dieser Arbeit festgesetzten Gewichtsgrenzen keine entscheidende Rolle. Der Effekt der Gabe von 2o%igem Humanalbumin ist bei reifen Kindern nützlich, eine größere Bedeutung hat die Albumingabe jedoch bei Frühgeborenen, die wir nicht untersucht haben. Wegen der hier vorhandenen physiologischen Hypalbuminaemie ist die Erhöhung des Albuminspiegels im Serum durch die intravenöse Albumingabe besonders wichtig.

Die in den Vordergrund tretende Unreife der kindlichen Leber, die auch durch den noch deutlicher als bei Reifgeborenen ausgeprägten Mangel an Glukuronyltransferase gekennzeichnet ist, wird überbrückt, so daß in den folgenden Lebenstagen die Gefahr für das Kind vermindert und trotz des Anstiegs der Bilirubinkonzentration durch die Erhöhung der Albuminbindungskapazität für Bilirubin ein Kernikterus unwahrscheinlich wird.
Sollte trotz einer Humanalbumininjektion der Bilirubinspiegel im Serum bei Früh- und Neugeborenen über kritische Werte hinausgehen, ist dennoch eine Austauschtransfusion vorzunehmen, weil bei nicht bestimmter Albuminbindungskapazität nicht mit voller Sicherheit auszuschließen ist, daß eine Bilirubinencephalopathie droht.

E. Zusammenfassung:

Bei 31 Neugeborenen mit einer nicht serologisch bedingten Hyperbilirubinaemie (Bilirubinkonzentration im Serum zwischen 16 und 23 mg%) und einem Körpergewicht zwischen 2600 und 3500 g wurden 5 ml physiologische Kochsalzlösung oder 5%iges oder 20%iges salzarmes Humanalbumin je Kilogramm Körpergewicht intravenös injiziert. Es sollte die Wirkung der beiden Humanalbuminlösungen auf die Verteilung des Bilirubins zwischen intra- und extravasalem Raum verglichen und festgestellt werden, ob durch Albumingabe die Kernikterusgefahr gemindert werden kann.

Vor der intravenösen Injektion sowie 10 Minuten, 30 Minuten, zwei Stunden und 24 Stunden danach wurden die Gesamtbilirubinkonzentration im Serum, der Haematokritwert, die Gesamteiweißkonzentration im Serum und durch Elektrophorese die Eiweißfraktionen bestimmt.
Aus den erhaltenen Werten errechneten wir das Plasmavolumen und die gesamte Bilirubinmenge im Plasma, außerdem verglichen wir die Bilirubin- und Albuminkonzentrationen.
Es zeigte sich, daß die Injektion von 20%igem salzarmen Humanalbumin für die Neugeborenen am günstigsten war. Wir konnten einen deutlichen Anstieg der gesamten Bilirubinmenge im Plasma feststellen, gleichzeitig aber nahm der Albumingehalt des Serums in noch größerem Umfang zu, so daß die Menge Bilirubin, die von einem Gramm Albumin gebunden werden mußte, abnahm. Damit war das Verhältnis zwischen Albumin und Bilirubin nach Injektion von 20%igem Humanalbumin stärker zugunsten des Albumins verschoben als nach der Injektion von 5%igem Humanalbumin oder physiologischer Kochsalzlösung und blieb es auch nach 24 Stunden. Es ist sehr wahrscheinlich, daß dadurch die Kernikterusgefahr vermindert wurde.

Die Berechnung der gesamten Bilirubinmenge im Plasma gibt ferner Aufschluß über die Frage, wann vor einer Austauschtransfusion eine Injektion von 20%igem salzarmen Humanalbumin erfolgen sollte, damit möglichst viel cytotoxisch

wirkendes indirektes Bilirubin, das bei der Hyperbilirubinaemie des Neugeborenen fast ausschließlich vorhanden ist, eliminiert wird. Bis zu 3o Minuten nach der Injektion ist die Gesamtbilirubinmenge hoch, um dann in den nächsten Stunden abzufallen. Die Austauschtransfusion sollte also 1o bis spätestens 3o Minuten nach der Injektion von 2o%igem Humanalbumin begonnen werden. Der Effekt der Albumininjektion könnte jedoch nur durch Vergrößerung der Austauschblutmenge ausgenutzt werden, denn die Bilirubinkonzentration im Serum wird durch die Albumininjektion nur geringfügig erhöht.

Das Plasmavolumen stieg nach intravenöser Gabe von 2o%igem Humanalbumin stärker an als nach Injektion von 5%igem Humanalbumin oder physiologischer Kochsalzlösung.

Bei einer Unterteilung in je zwei Alters- und Gewichtsgruppen fiel auf, daß das Alter der Neugeborenen für den Abfall der Bilirubinkonzentrationen 24 Stunden nach der Injektion entscheidend war.

Je älter ein Kind ist, desto deutlicher ist auch der Rückgang der Bilirubinkonzentration. Diesen Abfall der Bilirubinkonzentration jenseits des 5. Lebenstages stellt man bei den meisten Neugeborenen fest, also unabhängig von einer Humanalbumin- oder Kochsalzinjektion. Es darf jedoch daraus nicht der Schluß gezogen werden, eine Humanalbumininjektion sei überflüssig, denn erst durch die Injektion von 2o%igem Humanalbumin wird das Verhältnis Albumin zu Bilirubin verbessert, falls es vorher durch eine Hypalbuminaemie für das Kind ungünstig gewesen ist. Für Frühgeborene, die in dieser Arbeit nicht untersucht worden sind, erhält die Humanalbumininjektion wegen der meist bei ihnen vorhandenen Hypalbuminaemie daher eine besondere Bedeutung.

Die Gefahren einer intravenösen Humanalbuminzufuhr, besonders von 2o%igem Humanalbumin, die vor allem in der Vergrößerung des Blutvolumens liegen, sind bei Neugeborenen, die keinen Herzfehler oder Hydrops aufweisen, so gering, daß sie vernachlässigt werden können.

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, daß bei der nicht serologisch bedingten Hyperbilirubinaemie der Neugeborenen die intravenöse Injektion von salzarmem Humanalbumin sinnvoll ist, um die Gefahr einer Bilirubinencephalopathie zu vermindern. Dabei ist das 2o%ige salzarme Humanalbumin in seiner Wirkung dem 5%igen Humanalbumin eindeutig überlegen.

F. Literatur-Verzeichnis:

1. ACKERMANN, B.D., G.Y. DYER, and M.M. LEYDORF : Hyperbilirubinemia and kernicterus in small premature infants. Pediatrics 45, 918-925 (1970)

2. BALLOWITZ, L. und J. NATZSCHKA : Therapie mit Humanalbumin. In: Gezielte Therapie mit Blutbestandteilen. Band 5 der Reihe: Hämatologie und Bluttransfusion, hrsg. von H. Pettenkofer, J.F. Lehmanns Verlag München, 56-62 (1968)

3. BENNHOLD, H. : Über die Vehikelfunktion der Serumeiweißkörper. Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk. 42, 273 (1932)

4. BLUMENSCHEIN, S.D., R.J. KALLEN, B. STOREY, J.C.NATZSCHKA, G.B. ODELL, and B. CHILDS : Familial non hemolytic jaundice with late onset of neurological damage. Pediatrics 42, 786 - 792 (1968)

5. BRAUN, L., J. PROENÇA und G. FLATZ : Zur Anwendung von Humanalbumin vor der Austauschtransfusion. Mschr. Kinderheilk. 113, 465 - 467 (1965)

6. BROWN, A.K. and W.W. ZUELZER : Studies in hyperbilirubinemia: I. Hyperbilirubinemia of the newborn unrelated to isoimmunization, A. M. A. Amer. J. Dis. Child. 93, 263 (1957)

7. BROWN, A.K., W.W. ZUELZER, and A.R. ROBINSON : Studies in hyperbilirubinemia: 2. Clearance of bilirubin from plasma and extravascular space in newborn infants during exchange transfusion. Amer. J. Dis. Child. 93, 274 (1957)

8. CLAIREAUX, A.E., P.G. COLE, and G.H. LATHE : Icterus of the brain in the newborn. Lancet 2, 1226 (1953)

9. COMLEY, A. and B. WOOD : Albumin administration in exchange transfusion for hyperbilirubinaemia. Arch. Dis. Childh. 43, 151 - 154 (1968)

1o. DIAMOND, I. : Bilirubin binding and Kernicterus. Advances in Pediatrics, Ed. I. Schulman, Year Book Med. Publ., Inc. 16, 99 - 119 (1969)

11. DIAMOND, I., G.B. ODELL, L. JOHNSON, T.R. BOGGS, and J.F. LUCEY : Kernicterus: Revised concepts of pathogenesis and management. Pediatrics 38, 539-546 (1966)

12. DIAMOND, I. and R. SCHMID : Experimental Bilirubin Encephalopathy. The Mode of Entry of Bilirubin- ^{14}C into the Central Nervous System. J. Clin. Invest. 45, 678-689 (1966)

13. GARTNER, L.M., R.N. SNYDER, R.S. CHABON, and J. BERNSTEIN : Kernicterus: High incidence in premature infants with low serum bilirubin concentrations. Pediatrics 45, 9o6-917 (197o)

14. GOVAN, A.D.T. and J.M. SCOTT : Kernicterus and prematurity. Lancet 1, 611 (1953)

15. JENDRASSIK, L. und P. GRÓF : Vereinfachte photometrische Methode zur Bestimmung des Bilirubins. Bioch. Z. 297, 81 (1938)

16. JOHNSON, L., M.L. GARCIA, E. FIGUEROA, and F. SARMIENTO : Kernicterus in rats lacking glucuronyl transferase. II. Factors which alter bilirubin concentration and frequency of kernicterus. Amer. J. Dis. Child. 1o1, 322 - 349 (1961)

17. KITCHEN, W.H., V.I. KRIEGER, and M.A. SMITH : Human albumin in exchange transfusion. J. Pediat. 57, 876 (196o)

18. KOCH, F. und H. RIND : Beeinflussung des Bilirubinspiegels bei Neugeborenen durch Albumingabe. Klin. Wschr. 4o, 1o77 (1962)

19. KOCH, F. und H. RIND : Über die Verbesserung der Erfolge der Austauschtransfusion durch die Prämedikation von Albumin. Dtsch. med. Wschr. 9o, 1358 - 1364 (1965)

2o. MALAKA-ZAFIRIU, K. and B.S. STRATES : The effect of antimicrobial agents on the binding of bilirubin by albumin. Acta Paediat. Scand. 58, 281 - 286 (1969)

21. MARTIN, N.H. : Preparation and properties of serum and plasma proteins. XXI. Interactions with bilirubin. J. Am. Chem. Soz. 71, 123o (1949)

22. NATZSCHKA, J., D. GROTH, and L. BALLOWITZ : Protection from kernicterus by prednisolone in infant Gunn rats. German Med. Monthly 13, 443 - 445 (1968)

23. NATZSCHKA, J.C. and G.B. ODELL : The influence of albumin on the distribution and excretion of bilirubin in jaundiced rats. Pediatrics 37, 51 - 61 (1966)

24. NOVAK, M., K. POLAČEK, and V. MELICHAR : Competition between Bilirubin and Non-esterified Fatty Acids for Binding to Albumin. Biol. Neonat. 4, 31o - 315 (1962)

25. ODELL, G.B. : Dissociation of bilirubin from albumin and its clinical implications. J. Pediat. 55, 286 (1959)

26. ODELL, G.B. : Studies in kernicterus. I. The protein binding of bilirubin. J. Clin. Invest. 38, 823 (1959)

27. ODELL, G.B. : The distribution of bilirubin between albumin and mitochondria. J. Pediat. 68, 164-18o (1966)

28. ODELL, G.B. : The distribution and toxicity of bilirubin. Pediatrics 46, 16-24 (197o)

29. ODELL, G.B., S.N. COHEN, and E.H. GORDES : Administration of albumin in the management of hyperbilirubinemia by exchange transfusions. Pediatrics 3o, 613-621 (1962)

3o. ODELL, G.B., S.N. COHEN, and P.C. KELLY : Studies in kernicterus. II.The determination of the saturation of serum albumin with bilirubin. J. Pediat. 74, 214-23o (1969)

31. ODELL, G.B., G.N.B. STOREY, and L.A. ROSENBERG : Studies in kernicterus. III. The saturation of serum proteins with bilirubin during neonatal life and its relationship to brain damage at five years. J. Pediat. 76, 12 - 21 (197o)

32. POLÁČEK, K. : Unser Verfahren bei der Indikationsstellung zur Austauschtransfusion. Pädiatr. u. Pädol. 1, 313-316 (1965)

33. PORTER, E.G. and W.J. WATERS : A rapid micromethod for measuring the reserve albumin binding capacity in serum from newborn infants with hyperbilirubinemia. J. Lab. and Clin. Med. 67, 66o (1966)

34. ROSTA, J., P. VECSEI und V. KEMÉNY : Bilirubin- und Steroidrebound während Austauschtransfusionen bei Neugeborenen. Z. Kinderheilk. 9o, 263-268 (1964)

35. SCHELLONG, G. und U. WENDE : Mikromethode zur Bestimmung des Serumbilirubins aus Kapillarblut bei Neugeborenen. Arch. Kinderhk. 162, 126-135 (196o a)

36. SCHMID, R., I. DIAMOND, L. HAMMAKER, and C.B. GUNDERSEN : Interaction of bilirubin with albumin. Nature (London) 2o6, 1o41-1o43 (1965)

37. SCHMIDT, D., I. SYLLM-RAPOPORT, K. HÜBSCHMANN und J. DIECKHOFF : Über den Einfluß von Albumininfusionen auf den Einstrom von Bilirubin und extravasaler Flüssigkeit in die Blutbahn bei Neugeborenen. Z. Kinderheilk. 89, 348-359 (1964)

38. SCHUTTA, H.S. and L. JOHNSON : Clinical signs and morphological abnormalities in Gunn rats treated with sulfadimethoxine. J. Pediat. 75, 1o7o-1o79 (1969)

39. STERN, L. and R.L. DENTON : Kernicterus in small premature infants. Pediatrics 35, 483 (1965)

4o. THEILE, H. : Das Verhalten der Serumproteine nach intravenöser Infusion von Albumin. Mschr. Kinderheilk. 112, 357 - 358 (1964)

41. THEILE, H., U. STEINIGER und K. BEYREISS : Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zur Wirkung intravenöser Albuminzufuhr bei Hyperbilirubinämie. Z. Kinderheilk. 88, 144-152 (1963)

42. TROSSMAN, C.M., F. ALZOFON, and H. MALKIN : An exchange transfusion nomogram. Am. J. Dis. Child. 105, 449-452 (1963)

43. WATERS, W.J. and E.G. PORTER : Indications for exchange transfusion based upon the role of albumin in the treatment of hemolytic disease of the newborn. Pediatrics 33, 749 (1964)

44. WOOD, B., A. COMLEY, and J. SHERWELL : Effect of additional albumin administration during exchange transfusion on plasma albuminbinding capacity. Arch. Dis. Childh. 45, 59-62 (1970)

45. ZUELZER, W. W. and A.K. BROWN : Neonatal Jaundice. Amer. J. Dis. Child. 101, 87 - 127 (1961)

Sehr herzlich danke ich Frau Prof. Dr. L. Ballowitz, die das Thema für diese Arbeit stellte und bei der Durchführung behilflich war, und Herrn Privat-Dozent Dr. J. Natzschka, der die Beaufsichtigung der Arbeit später übernahm und bei der Zusammenstellung und Korrektur wertvolle Anleitungen gab.

Herrn Prof. Dr. A. Loeschke, dem früheren ärztlichen Direktor des Kaiserin Auguste Victoria Hauses, der leider 1970 verstarb, bin ich für das Überlassen des Arbeitsplatzes dankbar.

Für die Hilfe bei den Untersuchungen an den Neugeborenen danke ich auch den Schwestern der Universitäts-Kinderklinik.

Lebenslauf

Am 17. Juli 1942 wurde ich als Sohn des Studienrats Dr. Erwin Fette und seiner Ehefrau Ursula Fette geb. Pfitzner in Potsdam geboren.

Vom September 1948 bis zum März 1950 besuchte ich in Potsdam die Grundschule, und nach der Übersiedlung nach Westberlin ging ich zunächst in Friedenau auf die Grundschule und besuchte vom April 1954 an die Rheingauschule (Oberschule wissenschaftlichen Zweiges). An dieser Schule bestand ich im März 1961 die Reifeprüfung und entschloß mich, Humanmedizin zu studieren.
Zum Sommersemester 1961 wurde ich an der Freien Universität Berlin zum Medizinstudium zugelassen und blieb an dieser Universität bis zum Staatsexamen.
Im Frühjahr 1962 bestand ich das Vorphysikum und nach drei weiteren vorklinischen Semestern im Herbst 1963 das Physikum.
Während des klinischen Studiums famulierte ich in der Universitäts-Kinderklinik und erhielt dort von Frau Prof. Dr. Ballowitz das Thema für meine Doktorarbeit. Außerdem war ich Famulus auf einer Inneren Abteilung.
Im September 1967 bestand ich das medizinische Staatsexamen und arbeitete anschließend als Medizinalassistent sechs Monate in der Universitäts-Kinderklinik (Kaiserin Auguste Victoria Haus), zehn Monate auf der Inneren Abteilung des Krankenhauses Hubertus in Zehlendorf und vier Monate in der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Moabit.

Nach meiner Approbation bin ich seit Februar 1970 als Assistenzarzt auf der Inneren Abteilung des Krankenhauses "Maria Trost" in Lankwitz tätig.

B. Ladewig · Dissertationsdruck · 1 Berlin 12 · Pestalozzistr. 105 · Tel. 318885